



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Direttore Prof. Mario Petrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Direttore Prof. Paolo Miccoli

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e
Chirurgia
Direttore Prof. Giulio Guido

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

L'insufficienza renale acuta nella sostituzione valvolare
aortica isolata: incidenza, fattori di rischio e risultati.

RELATORE

CHIAR.MO PROF. Uberto Bortolotti

CANDIDATO

Marta Bargagna

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

INDICE GENERALE

PARTE GENERALE

La valvola aortica	pag.4
La stenosi valvolare aortica	pag.7
Insufficienza renale acuta	pag.31

PARTE SPERIMENTALE

Obiettivi	pag.44
Materiali e Metodi	pag.44
Risultati	pag.46
Discussione	pag.47
Conclusioni	pag.49

APPENDICE	pag. 50
-----------	---------

BIBLIOGRAFIA	pag.57
--------------	--------

La valvola aortica

La valvola aortica separa la porzione di efflusso del ventricolo sinistro dalla parte prossimale dell'aorta ascendente. Essa si inserisce nel contesto di una struttura anatomico-funzionale più complessa, la *Radice Aortica*, le cui componenti sono: l'anulus aortico, i seni di Valsalva, le cuspidi aortiche e la giunzione seno tubulare. Da un punto di vista anatomico la valvola è costituita da tre cuspidi semilunari di cui due anteriori, destra e sinistra e una posteriore e dall'anulus aortico tramite il quale le cuspidi sono ancorate allo scheletro fibroso del cuore. Le semilunari destra e sinistra sono anche dette coronariche in quanto a livello dei loro rispettivi seni di Valsalva sono presenti gli osti coronarici, dai quali originano le arterie coronarie destra e sinistra; la semilunare posteriore invece è detta non coronarica.

Le cuspidi presentano un margine libero lungo il quale si trova una zona assottigliata detta lunula, che può essere perforata, e rappresenta il punto in cui le 3 cuspidi coaptano durante la chiusura della valvola. Al centro della lunula si trova un ispessimento nodulare, il nodulo di Aranzio, che assicura la completa chiusura della valvola. Durante la diastole ventricolare l'aumento di pressione in aorta determina la distensione della sua parete e il riempimento dei seni di Valsalva per cui le tre cuspidi coaptano. In sistole ventricolare l'aumento di pressione a livello del ventricolo sinistro determina il collasso delle cuspidi sulla parete aortica e il passaggio di sangue dal ventricolo all'aorta.

Istologicamente le cuspidi sono costituite da:

- uno strato di collagene denso, *fibrosa*, posto sul versante aortico;
- uno strato di connettivo lasso, *spongiosa*;
- uno strato ricco di elastina, *ventricolare*;
- uno strato endoteliale esterno che riveste sia il versante ventricolare che quello aortico.

L'anulus è la struttura di giunzione ventricolo arteriosa, considerata come quella regione subaortica costituita dai triangoli intercuspidali, determinati in alto dal punto di contatto tra le commissure valvolari e in basso dal punto di unione della cuspidi alla parete, per cui l'anulus è paragonabile ad una corona a tre punte (diametro nell'adulto 25-28mm). Dal punto di vista funzionale i triangoli intercuspidali svolgono un ruolo essenziale nella continenza della valvola aortica, dato che una loro dilatazione determina un'insufficienza valvolare.

Alterazioni dei lembi, dell'anulus, delle strutture perianulari, dei seni aortici o della giunzione seno tubulare possono condizionare la performance della valvola aortica.

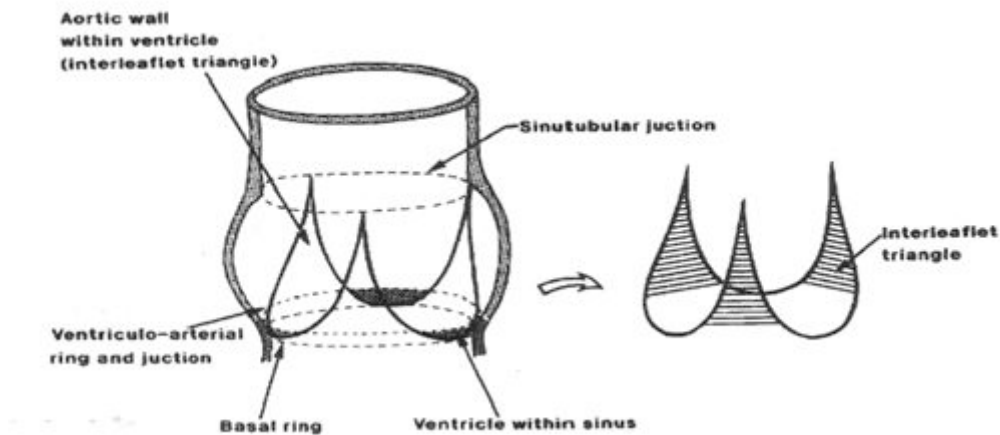


Fig.1 Rappresentazione della Radice Aortica e dei triangoli intercuspidali.

Dal punto di vista chirurgico sono importanti i rapporti anatomici della valvola con le strutture circostanti, in particolare:

- la commissura tra cuspidi sinistra e posteriore che è in contiguità con la base del lembo anteriore della valvola mitrale tramite la membrana fibrosa mitro-aortica;
- la commissura tra cuspidi destra e posteriore che è in contiguità con il fascio atrioventricolare di His e il setto membranoso.

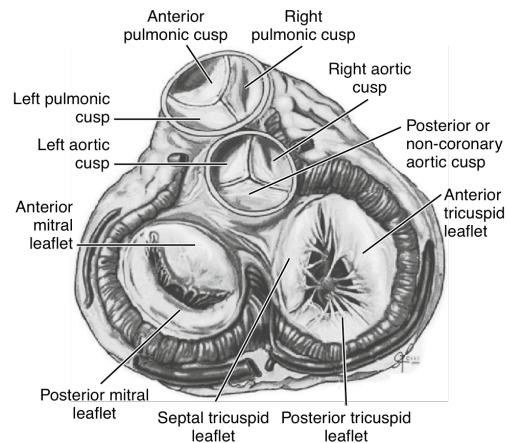


Fig.2 Rapporti anatomici della valvola aortica

La valvola aortica è strutturata in modo tale da resistere allo stress meccanico dovuto ai movimenti di chiusura e apertura e al movimento del sangue, garantendo un flusso anterogrado attraverso l'aorta e impedendo la formazione di flusso retrogrado. Le sue proprietà meccaniche ne permettono l'apertura per minime differenze pressorie trans-valvolari e la chiusura al minimo flusso retrogrado. I lembi valvolari distribuiscono la

forza generata dal passaggio del flusso sanguigno in due vettori: circonferenziale e radiale. Il vettore radiale è perpendicolare al flusso sanguigno mentre quello circonferenziale è ad esso parallelo. Un ulteriore contributo alla riduzione dello stress è data dalla variazione di curvatura delle cuspidi durante la sistole e la diastole.

I movimenti di apertura e chiusura della valvola sono regolati da un meccanismo passivo dipendente dalle differenze pressorie che si determinano durante il ciclo cardiaco tra aorta e ventricolo. Per questo la valvola aortica deve essere considerata parte integrante della Radice Aortica, le cui singole componenti hanno un ruolo essenziale nel far aprire e chiudere la valvola affinché il sangue fluisca senza gradienti e sia contenuto senza rigurgiti. Durante la sistole l'aumento pressorio a livello ventricolare si ripercuote sull'intera radice aortica che va incontro ad una progressiva espansione assumendo forma cilindrica. Poco prima che la fase sistolica si concluda, inizia la chiusura della valvola dovuta alla presenza di un flusso vorticoso a livello dei seni di Valsalva, che determinano uno spostamento delle cuspidi verso il centro dell'aorta. L'inizio della diastole determina un'inversione della differenza pressoria tra aorta e ventricolo per cui la colonna di sangue tende a refluire verso il ventricolo stesso, questo è il fattore determinante la chiusura completa della valvola.

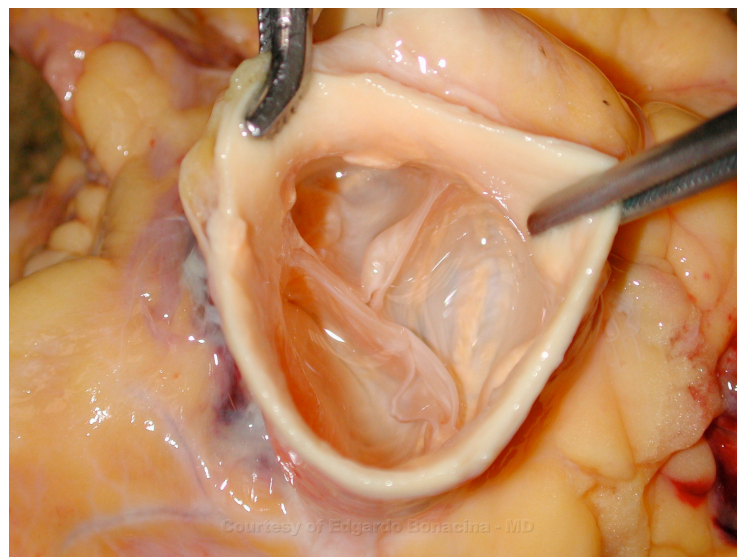


Fig.3 *Valvola aortica normale*

La stenosi valvolare aortica

La stenosi valvolare aortica è la causa principale di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ed ha tre cause principali:

- anomalie congenite (spesso bicuspidia) con calcificazione sovrainposta;
- patologia calcifica di valvola normale;
- patologia reumatica.

La **stenosi aortica calcifica** è caratterizzata da un'anormale calcificazione delle cuspidi valvolari. Può interessare sia una normale valvola tricuspide sia una valvola bicuspidale congenita. Essa può variare da piccole aree di ispessimento senza alterazione del movimento delle cuspidi, detta *sclerosi aortica*, a una significativa ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro, detta appunto stenosi aortica. La sclerosi aortica è presente nel 26% degli adulti sopra i 65 anni e nel 48% di quelli sopra gli 85 anni, mentre la stenosi aortica è presente nel 2-4% degli adulti sopra i 65 anni con un aumento della prevalenza all'aumentare dell'età.

Dal punto di vista anatomo-patologico si ha una focale lesione sottoendoteliale precoce sul versante aortico con successiva estensione. La lesione è caratterizzata da un infiltrato infiammatorio di macrofagi e linfociti T, lipidi extracellulari, LDL ossidate e microscopiche calcificazioni. Nello stadio finale della patologia si ha trasformazione fenotipica delle cellule interstiziali con conseguente osteogenesi.

Lo sviluppo di stenosi valvolare aortica è associato a fattori di rischio anatomici, genetici e clinici. Una valvola bicuspidale congenita risulta essere uno dei fattori predittivi più forti. Studi caso controllo hanno dimostrato che la stenosi aortica calcifica è associata a polimorfismo genetico di alcuni geni tra cui i recettori della vitamina D, i recettori degli estrogeni, l'apolipoproteina E4 e l'interleuchina 10^{1,2}. Altri fattori di rischio includono l'età avanzata, il sesso maschile, elevati livelli sierici di apolipoproteina (a) e LDL, l'ipertensione, il fumo e la bassa statura. Inoltre è stata dimostrata un'associazione con l'insufficienza renale e anomalie nel metabolismo del fosfato e del calcio. La forza di questa associazione è comparabile a quella vista per la patologia aterosclerotica³.

La sclerosi aortica progredisce in stenosi aortica in alcuni ma non in tutti gli individui. È stata osservata una progressione in circa il 9% degli individui con sclerosi aortica ed età superiore a 65 anni in un intervallo di 5 anni⁴. Il tempo medio di progressione dalla diagnosi di sclerosi aortica alla stenosi aortica severa è di 8 anni, con il 10% degli individui

che sviluppano una stenosi lieve, il 3% moderata e un'ulteriore 3% una stenosi severa⁵. Anche in assenza di una significativa ostruzione, la presenza di sclerosi aortica è stata associata con una prognosi clinica avversa, persino in coloro che non hanno avuto una progressione. Il rischio relativo di morte cardiovascolare a 5 anni è 1,52 per gli individui con sclerosi aortica e non a conoscenza di patologia coronarica, rispetto a coloro senza stenosi aortica. Un simile aumento di rischio relativo è stato visto per l'infarto miocardico (rr=1,40), l'angina, lo scompenso e lo stroke⁶. Il meccanismo per cui la sclerosi aortica determini questo aumento di rischio non è chiaro ma è verosimile che la sclerosi aortica sia un marker di aumentato rischio aterosclerotico, riflettendo la presenza di un background genetico suscettibile, un non identificato rischio clinico o un processo infiammatorio generalizzato^{7,8,9}.

Una **Valvola aortica bicuspid**e congenita è presente nell'1-2% della popolazione; il 70-80% maschile. In studi su alcune famiglie in cui si presentava una patologia valvolare congenita è stata dimostrata un'eredità di tipo autosomico dominante legata all'alterazione della regolazione della trascrizione di NOTCH1¹⁰.

Per fare diagnosi di bicuspidia è necessario osservare le cuspidi aperte in sistole, quando è possibile visualizzare l'orifizio valvolare di forma ellittica anziché triangolare.

In relazione alla dimensione ed all'orientamento spaziale delle due cuspidi, alla presenza o meno di un rafe fibroso, al numero dei seni e dei triangoli intercuspidali sono descritti fenotipi morfologici differenti di bicuspidia.

Nel 2007 Sievers ha definito un sistema classificativo che tiene conto di:

- numero dei rafe;
- orientamento spaziale delle cuspidi;
- stato funzionale della valvola.

Esiste dunque un ampio spettro di anatomie che va dalla completa assenza di una delle commissure, determinante una valvola aortica bicuspid e pura con due lembi simmetrici, due seni e due commissure, fino a forme caratterizzate da un maggior o minor sviluppo commissurale e delle cuspidi adiacenti, che determinano la formazione di uno o addirittura due rafe. La classificazione di Sievers è basata su categorie e sottocategorie, la presenza di rafe definisce la categoria principale detta tipo e definita come 0, 1 e 2 in relazione alla presenza di nessun, uno o due rafe. La prima sottocategoria definisce l'orientamento spaziale delle cuspidi: nel tipo 0 sono descritte le varianti antero-posteriore e latero-laterale, nel tipo 1 le varianti L-R, R-N ed N-L in relazione alle cuspidi interessate dalla

fusione (dove R indica la cuspidi coronarica destra, L la coronarica sinistra ed N la non coronarica) e nel tipo 2 la variante L-R/R-N. La seconda sottocategoria definisce lo stato funzionale della valvola, indicando la condizione di insufficienza con la I, di stenosi con la S, di steno-insufficienza con la B (I + S) e di normale funzionamento con No. I vari sottotipi descritti presentano una distribuzione epidemiologica differente, con l'88% dei soggetti portatori di bicuspidia valvolare aortica di tipo 1, di cui l'80% caratterizzati dalla variante L-R seguita da quella R-N. Le categorie tipo 0 e tipo 2 costituiscono rispettivamente il 7% ed il 5%. All'interno delle categorie principali anche la storia naturale e le caratteristiche cliniche variano, con una maggiore frequenza di patologia valvolare e dilatazione dell'aorta toracica ascendente nel tipo 2¹¹.

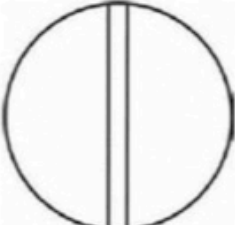








Categoria principale: numero di rafe	0 rafe - TIPO 0		1 rafe - TIPO 1			2 rafe - TIPO 2
	 21 (7)		 269 (88)			 14 (5)
1ª sottocategoria: orientamento spaziale delle cuspidi	 lat 13 (4)	 ap 7 (2)	 L - R 216 (71)	 R - N 45 (15)	 N - L 8 (3)	 L - R / R - N 14 (5)
2ª sottocategoria: stato funzionale						
I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
B (I+S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
No			3 (1)	1 (0.3)		

Fig.4 *Classificazione di Sievers.*

Un anomalo stress meccanico e un alterato shear stress è associato con una progressiva calcificazione della valvola, inoltre fattori genetici, come NOTCH1, possono predisporre ad un'anomala calcificazione dei tessuti. A livello tissutale la stenosi calcifica di una valvola bicuspidi è indistinguibile da una valvola normalmente tricuspide.

In alcuni casi la valvola bicuspidi può associarsi ad un'aortopatia caratterizzata da una perdita di fibre elastiche, la disorganizzazione delle cellule muscolari lisce e un aumento delle metallo-proteinasi e dell'apoptosi¹². Confrontando i pazienti con una valvola aortica normalmente tricuspide e quelli con una valvola bicuspidi, quest'ultimi risultano avere un aumento del diametro dell'aorta ascendente con una più rapida velocità di crescita e

un'alterazione della sua elasticità^{13,14}. Queste alterazioni non sono sempre in relazione con l'emodinamica valvolare ma con la sua morfologia. La dilatazione aortica può comportare un aumento del rischio di dissezione di 5-10 volte rispetto alla popolazione con valvola aortica tricuspidale^{15,16}.

La sopravvivenza a lungo termine degli adulti con valvola aortica bicuspidale non differisce dalla popolazione generale, la funzione valvolare infatti risulta normale nella grande maggioranza dei pazienti fino alla sesta o settima decade quando si ha lo sviluppo di patologia stenotica calcifica, in media una decade prima rispetto ai pazienti con una valvola normale.

La **patologia valvolare aortica reumatica** è una delle possibili complicanze della febbre reumatica che risulta essere globalmente una delle più comuni cause di valvulopatia con una prevalenza di 15,6 milioni di persone nel mondo e un'incidenza maggiore in Asia e Africa e minore in Europa e America, grazie all'impiego della profilassi antibiotica in seguito all'infezione da parte di Streptococco beta-emolitico di tipo A e al miglioramento delle condizioni socio-igienico-sanitarie.



Fig.5 Prevalenza mondiale della patologia cardiaca reumatica.

La patologia reumatica colpisce principalmente la valvola mitrale con un secondario coinvolgimento aortico in circa 1/3 dei pazienti. Tipicamente la valvulopatia aortica reumatica è caratterizzata da una combinazione di stenosi e insufficienza. Questa insorge con un periodo di latenza di circa 15 anni rispetto alla febbre reumatica che la causa ed è caratterizzata dalla fusione delle commissure valvolari e un ispessimento dei bordi cuspidali, ciò determina un orifizio valvolare sistolico triangolare e la stenosi valvolare.

Con l'aumento della rigidità e deformità delle cuspidi può verificarsi una concomitante insufficienza valvolare. Dal punto di vista anatomo-patologico oltre all'ispessimento e alla fibrosi abbiamo la presenza dei noduli di Aschoff (granulomi eosinofili costituiti da collagene e leucociti), l'infiltrazione di leucociti e lo sviluppo di neovasi. Il progredire della patologia può portare alla calcificazione valvolare similmente alla stenosi valvolare calcifica.

La valvulopatia aortica reumatica è invariabilmente accompagnata dal coinvolgimento valvolare mitralico per cui si parla di patologia multi valvolare. La valvulopatia mitralica è di solito predominante e definisce il decorso clinico e il trattamento.

Emodinamica

La normale velocità di flusso trans-aortico varia da 0,8 a 2,4 m/s. Per qualsiasi portata trans-aortica, la velocità e il gradiente pressorio aumentano in caso di ostruzione con un peggioramento dell'efflusso ventricolare sinistro. L'importanza dell'aumento della velocità di flusso varia con la grandezza volumetrica del flusso stesso.

L'area valvolare aortica normale è di circa 3-4 cm². In caso di patologia valvolare la velocità di flusso è determinata sia dalle dimensioni dell'orifizio aortico, sia dal flusso. Un normale output cardiaco viene mantenuto per riduzioni del 25-30% dell'area valvolare senza un aumento notevole della velocità di flusso. Se l'area valvolare si riduce al di sotto di 1 cm² si hanno marcati aumenti del gradiente pressorio. La pressione sistolica del ventricolo sinistro aumenta in proporzione alla severità dell'ostruzione. L'energia potenziale generata dalla differenza tra la pressione ventricolare sinistra e l'aorta, viene convertita in energia cinetica per cui il sangue fluisce ad alta velocità attraverso la valvola (secondo la legge di Bernoulli $\Delta P=4V^2$).

I parametri clinici standard considerati nella valutazione della severità della stenosi aortica sono:

- velocità del jet aortico;
- gradiente pressorio sistolico;
- area orifizio valvolare aortico.

	Sclerosi aortica	Lieve	Moderata	Severa
Velocità jet aortico (m/s)	$\leq 2,5$	2,6-2,9	3,0-4,0	>4
Gradiente medio (mmHg)	-	<20	20-40	>40
Area Valvolare Aortica (cm ²)	-	$>1,5$	1,0-1,5	$<1,0$

Fig.6 *Severità della stenosi valvolare aortica*

Il grado di stenosi associato con l'insorgenza dei sintomi differisce da paziente a paziente, per cui la decisione clinica si basa sulla valutazione della sintomatologia e della risposta del ventricolo sinistro al sovraccarico di pressione cronico, in combinazione con la gravità emodinamica.

La stenosi aortica determina un incremento del carico pressorio sul ventricolo sinistro e ciò determina un'ipertrofia compensatoria. L'ipertrofia ventricolare è definita come un aumento della massa ventricolare con una normale dimensione delle camere (ipertrofia concentrica) o un incremento delle dimensioni ventricolari con un normale spessore parietale (ipertrofia eccentrica). L'ipertrofia eccentrica è la più tipica risposta compensatoria del ventricolo sinistro ad una stenosi aortica severa^{17,18}, questa è caratterizzata da un aumento dei sarcomeri disposti in parallelo con un corrispondente aumento nelle dimensioni dei miociti e un aumento del tessuto interstiziale con fibrosi, la quale determina a lungo termine una disfunzione diastolica tipicamente associata alla stenosi aortica. In caso di concomitante ipertensione arteriosa questa può risultare in un eccesso di ipertrofia ventricolare dovuto all'aumento delle resistenze vascolari periferiche (postcarico). Non tutti i pazienti comunque sviluppano ipertrofia e questa si manifesta solitamente nell'81% delle femmine e nel 54% dei maschi con stenosi aortica severa¹⁹.

L'ipertrofia ventricolare è associata con la disfunzione diastolica precocemente nel corso della patologia. Con l'ecocardiografia è possibile evidenziare un alterato rilasciamento diastolico con una ridotta velocità di riempimento precoce e un'incrementata dipendenza dal contributo dalla sistole atriale. La perdita della contrazione atriale in caso di fibrillazione atriale può precipitare i sintomi dello scompenso cardiaco; molti pazienti sviluppano sintomi prima di arrivare a questo punto e vanno incontro a sostituzione valvolare aortica.

In molti pazienti con stenosi aortica la frazione di eiezione ventricolare sinistra rimane normale e ciò è dovuto ai meccanismi di compenso messi in atto e all'aumento di spessore parietale sinistro. Tuttavia l'aumento del postcarico può eccedere i meccanismi di

compenso del ventricolo sinistro, risultando in una compromissione della funzione sistolica ventricolare.

Un piccolo gruppo di pazienti con stenosi aortica sviluppano un'alterazione della contrattilità miocardica che non migliora con la sostituzione valvolare; alcuni di questi hanno una diminuita funzione sistolica dovuta a coronaropatia, determinata o da un precedente infarto miocardico, o da una concomitante cardiomiopatia. Una piccola parte invece ha una stenosi aortica severa di lungo corso, non trattata, per la quale hanno sviluppato una disfunzione miocardica irreversibile. Questa complicanza può essere prevenuta sostituendo la valvola all'insorgere dei sintomi o della disfunzione ventricolare sinistra, come è raccomandato dalle attuali linee guida.

Nei pazienti con stenosi aortica e contemporanea disfunzione ventricolare sinistra, la completa apertura delle cuspidi valvolari può essere ridotta a causa della scarsa gittata sistolica così come nella severa ostruzione valvolare. In questo caso il calcolo dell'area valvolare riflette l'attuale apertura delle cuspidi, ma non la loro massima apertura che si avrebbe se la gittata fosse normale. Per questo motivo risulta difficile identificare le vere stenosi, che provocano una disfunzione valvolare, rispetto alle pseudostenosi, dove c'è una primaria disfunzione miocardica e solo una moderata stenosi aortica (stenosi aortica low flow). In questo caso è necessario valutare l'emodinamica valvolare aumentando il jet aortico con piccole dosi di dobutamina (che determina un aumento della contrattilità) o di nitroprussiato (che determina vasodilatazione). Una stenosi severa viene diagnostica in caso di aumento della gittata cardiaca o della frazione di eiezione di almeno il 20% se la velocità aortica aumenta almeno fino a 4 m/s o se l'area valvolare rimane 1cm^2 o più piccola. Questi pazienti beneficiano della sostituzione valvolare aortica, al contrario dei pazienti che dimostrano di avere una stenosi solo moderata. In caso di mancato incremento della frazione di eiezione e del flusso trans-aortico, dopo la somministrazione di dobutamina, si parla di perdita della riserva contrattile e in questo caso la prognosi risulta negativa sia con la terapia medica che chirurgica^{20,21}. Una stenosi aortica a bassa gittata può essere vista anche in alcuni pazienti con normale frazione di eiezione ma piccola gittata trans-aortica dovuta al rimpicciolimento delle camere cardiache causata dall'ipertrofia ventricolare, spesso in concomitanza con una disfunzione diastolica che ne riduca il riempimento (stenosi aortica "paradoxical" low flow)²². Anche l'ipertensione arteriosa sistemica può ostacolare l'interpretazione dell'emodinamica valvolare perché l'aumento delle resistenze vascolari può ridurre la gittata, sottostimando la gravità della stenosi.

Aspetti clinici

La maggior parte dei pazienti con stenosi aortica sono asintomatici e vengono identificati al momento dell'esame obiettivo per la presenza di un soffio sistolico crescendo-decrescendo auscultato a livello del secondo o terzo spazio intercostale sulla parasternale e irradiantesi alle carotidi. La presenza di questo soffio è sensibile ma non specifica per la diagnosi di stenosi aortica, inoltre l'intensità del soffio non è correlata con la gravità della stenosi e molti pazienti con sclerosi aortica o rigurgito mitralico presentano un soffio sistolico. Con il progredire della patologia la componente aortica del secondo tono cardiaco (S_2) può risultare ottuso o assente a causa del ispessimento delle cuspidi che non generano più un suono di chiusura valvolare. Inoltre questi pazienti presentano un polso carotideo con una lenta ascesa, picco tardivo e bassa ampiezza, detto polso parvus et tardus.

Quando la stenosi aortica è sospettata dai sintomi o dall'esame obiettivo è necessario fare un ecocardiografia. La visualizzazione dell'anatomia delle cuspidi permette di identificare l'eziologia della patologia valvolare e la valutazione della severità della stenosi mediante il Doppler. Con l'ecocardiografia è possibile visualizzare la dimensione delle camere cardiache, lo spessore parietale, la funzione sistolica e diastolica, l'ipertensione polmonare e la coesistenza di altre patologie e malformazioni. In rari casi in cui c'è una discrepanza tra sintomi del paziente, esame obiettivo ed ecocardiografia si può effettuare il cateterismo cardiaco per andare a misurare il gradiente trans-aortico, ma questo esame non è raccomandato dalle linee guida per il rischio di embolizzazione cerebrale e per l'utilizzo di mezzo di contrasto. L'elettrocardiogramma non è sensibile per la diagnosi di stenosi aortica ma può andare ad evidenziare l'ipertrofia ventricolare sinistra con un aumento del voltaggio del complesso QRS, modificazioni del tratto S-T e dell'onda T o incremento del diametro atriale sinistro. La TC e la MRI non sono raccomandate per l'iniziale valutazione diagnostica, sebbene queste modalità permettano di visualizzare l'anatomia e le dimensioni della radice aortica.

Nelle stenosi aortiche lievi o moderate, studi prospettici hanno evidenziato una progressione annuale della patologia dal punto di vista emodinamico con un aumento della velocità del jet aortico di 0,3 m/s per anno, una media di incremento annuale del gradiente pressorio di 4-7 mmHg e una diminuzione dell'area valvolare di $0,1 \text{ cm}^2$ ^{23,24}. Ci sono tuttavia numerose variabilità individuali nella progressione della patologia. I fattori clinici

che determinano una più rapida progressione sono: la severità della stenosi di base, il grado di calcificazione dei lembi e l'eziologia della valvulopatia.

I classici sintomi della stenosi valvolare aortica sono: dispnea, angina, sincope e scompenso cardiaco. Tipicamente i pazienti rimangono asintomatici per molti anni. Lo sviluppo dei sintomi si ha quando la gittata cardiaca non riesce a sopperire le richieste metaboliche, inizialmente soprattutto in concomitanza dell'esercizio fisico.

L'ecocardiografia ci permette di dire se la stenosi aortica è la causa dei sintomi, in quanto una stenosi lieve o moderata è improbabile che ne sia la causa e in tal caso vanno escluse patologie coronariche o polmonari.

Il sintomo iniziale più comune è la dispnea o la diminuita tolleranza all'esercizio fisico. Questo può essere dovuto ad una disfunzione diastolica con elevata pressione di riempimento durante l'esercizio o ad un inadeguato aumento della gittata cardiaca.

L'angina è attribuita all'ipertrofia ventricolare che causa episodi ischemici in rapporto ad aumenti del consumo di ossigeno, compressioni esterne delle arterie coronariche intramiocardiche e ridotta riserva coronarica, inoltre alcuni di questi pazienti hanno una significativa coronaropatia.

La sincope primariamente associata alla stenosi aortica non è comune, ma questa può verificarsi in concomitanza dell'esercizio fisico per un'esagerata risposta dei barocettori con associata vasodilatazione periferica e inadeguato aumento della gittata cardiaca. Vi può essere inoltre un contributo aritmico come causa di sincope, ma le aritmie ventricolari primarie sono rare nella stenosi aortica.

Sintomi di scompenso cardiaco sono dovuti alla disfunzione diastolica dovuta alla perdita della compliance ventricolare sinistra in seguito all'ipertrofia e all'aumento della pressione tele diastolica. In questi pazienti la fibrillazione atriale con perdita del contributo diastolico al riempimento può portare al severo deterioramento clinico. La funzione sistolica è di solito mantenuta e un suo decremento può essere dovuto ad una patologia ischemica cardiaca o ad un'insufficienza mitralica.

L'ipertensione polmonare è comune nella stenosi aortica (il 50% dei pazienti ha una PAPs lieve-moderata e il 15% severa)²⁵. Questa è causata dalla disfunzione diastolica e dall'aumento della pressione tele-diastolica del ventricolo sinistro. È importante riconoscere la presenza di ipertensione polmonare perché questa è associata ad un peggior quadro clinico e ad una peggior prognosi, anche in coloro che vengono sottoposti a sostituzione valvolare.

Outcomes clinici

Gli studi sulla naturale evoluzione della stenosi aortica documentano una bassa mortalità nei pazienti che rimangono asintomatici^{26,27,28}. La presenza di sintomi è il più forte indice predittivo di una prognosi peggiore, nonostante la variabilità individuale nello sviluppo dei sintomi a parità di severità dell'ostruzione valvolare aortica.

Se rimangono non trattati, i pazienti con stenosi aortica severa hanno una prognosi infausta. In uno studio in cui venivano seguiti pazienti sintomatici che rifiutavano la chirurgia, la media di sopravvivenza era di soli 2 anni, con una sopravvivenza a 5 anni del 20%²⁹. Per questo le linee guida raccomandano di eseguire la sostituzione valvolare all'insorgenza dei sintomi. La sostituzione valvolare in pazienti sintomatici e con stenosi valvolare severa è quasi sempre seguita da un miglioramento dei sintomi e della sopravvivenza^{30,31}. Fattori clinici che possono influenzare negativamente i risultati post-operatori includono: l'età avanzata; la diminuita funzione ventricolare; la presenza di una stenosi low gradient-low flow; la chirurgia di emergenza; l'insufficienza renale^{30,31}. Nonostante questo l'outcome dopo sostituzione valvolare aortica è quasi sempre migliore rispetto alla sola terapia conservativa³².

I pazienti con diagnosi di stenosi valvolare aortica che hanno una progressione verso una stenosi severa possono inizialmente essere asintomatici ma molti sviluppano sintomi a pochi anni dalla diagnosi. In uno studio retrospettivo di pazienti con stenosi severa e asintomatica seguiti per 5 anni solo il 33% rimanevano asintomatici e senza sostituzione valvolare. La prognosi rimaneva favorevole in coloro che rimanevano asintomatici (la percentuale di morti improvvise nei pazienti non operati e asintomatici era <1%)²⁷. Il monitoraggio dello sviluppo dei sintomi è critico una volta che è stata posta diagnosi di stenosi aortica di qualsiasi entità; in uno studio in cui sono stati inclusi solo pazienti con stenosi lieve/moderata, il 19% progrediva verso la morte o l'insorgenza dei sintomi entro 5 anni²⁸.

Il più forte fattore predittivo di progressione della patologia e di sviluppo dei sintomi è la presentazione iniziale del grado di stenosi aortica. In uno studio prospettico solo il 26% dei pazienti rimanevano liberi da sintomi dopo 5 anni, mentre sviluppavano sintomi l'8% per anno dei pazienti con una velocità di flusso trans-aortico inferiore a 3 m/s e il 17% per anno di quelli con velocità tra 3-4 m/s²⁶. Altri fattori predittivi includono l'età avanzata, la percentuale di variazione della velocità del flusso, l'estensione della calcificazione, la concomitante coronaropatia e lo stato funzionale.

Pazienti asintomatici ad alto rischio sono anche quelli con frazione di eiezione inferiore al 50%, velocità di flusso incrementata di 0,3 m/s per anno, calcificazione cuspidale moderata-severa e marcata ipertrofia ventricolare sinistra²⁴.

La stenosi aortica low gradient-low flow è definita da un'area valvolare inferiore a 1 cm² con un gradiente pressorio trans aortico <30 mmHg, stroke volume index <35 mL/m² ed è presente nei pazienti con disfunzione ventricolare sistolica che determina una bassa portata trans-aortica. Confrontata con i pazienti con normale funzione ventricolare sistolica, la mortalità peri-operatoria di questi pazienti è significativa, di solito con la persistenza dall'insufficienza cardiaca. La mortalità e la morbilità peri-operatoria è ulteriormente aumentata se questi pazienti hanno pure una coronaropatia^{33,34,35}. Nonostante ciò questa non è una controindicazione all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica, perché è stato visto che l'impianto di protesi aortica comunque migliora il decorso clinico rispetto alla terapia conservativa, migliorando sia la sopravvivenza che la performance ventricolare³⁶. L'evidenza di una riserva contrattile in questi pazienti mediante eco-stress alla dobutamina è significativa di un migliore outcome clinico dopo la sostituzione valvolare aortica^{36,37,38}.

Meno comunemente si riscontrano pazienti con una stenosi aortica low gradient-low flow con una normale funzione ventricolare ("paradoxical"). Questi pazienti hanno un'ipertrofia ventricolare con una piccola camera ventricolare sinistra che genera una bassa gittata cardiaca e un basso gradiente pressorio trans-aortico. L'outcome clinico di questi pazienti è peggiore rispetto a quelli con un elevato gradiente trans aortico³⁹.

Terapia

Le linee guida europee per il trattamento delle valvulopatie forniscono un'indicazione essenziale per la decisione terapeutica personalizzata sul singolo paziente.

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni a favore o contro un particolare trattamento sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite dalle Società Scientifiche.

CLASSI DI RACCOMANDAZIONE	
Classe I	Evidenza e/o accordo generale sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento
Classe II	Evidenza meno consolidata e/o divergenza d'opinione sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento
Classe IIa	Peso delle evidenze e delle opinioni a favore dell'utilità e dell'efficacia
Classe IIb	Utilità ed efficacia meno ben stabilite
Classe III	Evidenza e/o accordo generale sull'inutilità, sull'inefficacia e/o la pericolosità di una procedura o di un trattamento
LIVELLI DI EVIDENZA	
Livello A	Dati derivati da più studi clinici randomizzati o metanalisi
Livello B	Dati derivati da un singolo studio clinico randomizzato o da studi non randomizzati di grandi dimensioni
Livello C	Dati derivati da consenso di opinione degli esperti e/o da piccoli studi, studi retrospettivi, registri

Fig.7 Classi di raccomandazione e livelli di evidenza

Indicazioni all'intervento chirurgico

La sostituzione precoce della valvola aortica è raccomandata in tutti i pazienti sintomatici con stenosi aortica severa. Più problematica è la gestione dei pazienti che mostrano la classica stenosi aortica low gradient-low flow (area valvolare $<1 \text{ cm}^2$, FE $<40\%$, gradiente medio $<40 \text{ mmHg}$). Se la riduzione della frazione di eiezione è prevalentemente determinata da un eccessivo postcarico, dopo l'intervento generalmente si assiste ad un miglioramento della funzione ventricolare sinistra^{40,41,42}, se invece è essenzialmente imputabile a danno cicatriziale dovuto ad un esteso infarto miocardico o a cardiomiopatia non vi è certezza di un miglioramento della funzione ventricolare sinistra dopo sostituzione valvolare. Il trattamento chirurgico è altresì consigliato nei pazienti con basso gradiente in presenza di riserva di flusso, in quanto associato ad un rischio ragionevole e, nella maggior parte dei casi, ad un miglioramento dell'outcome a lungo termine⁴⁰. Sebbene in assenza di

riserva di flusso l'outcome dei pazienti sia gravato da una mortalità operatoria più elevata, dopo sostituzione valvolare aortica è stato documentato un miglioramento della frazione di eiezione e dello stato clinico anche in questa categoria di pazienti^{40,42,43}. La decisione finale dovrà comunque tenere conto delle condizioni cliniche del paziente (in particolare la presenza e gravità delle comorbidità), il grado di calcificazione valvolare, l'estensione della coronaropatia e la fattibilità o meno della procedura di rivascolarizzazione. Particolare attenzione dovrà essere rivolta alla nuova, ormai riconosciuta, entità clinica di stenosi aortica "paradoxical" low gradient-low flow, per la quale esistono solo pochi dati sulla storia naturale di tale patologia e sull'outcome chirurgico^{41,44}. In questi casi, l'intervento chirurgico deve essere eseguito unicamente nei pazienti sintomatici dopo aver accertato con la massima cura la severità dell'ostruzione a livello valvolare.

Il trattamento della stenosi aortica severa asintomatica è tuttora controverso e gli studi recenti non forniscono dati convincenti in favore della raccomandazione generale di sottoporre precocemente il paziente a sostituzione valvolare, anche in presenza di un elevato grado di severità della stenosi⁴⁵⁻⁵⁰. La decisione di procedere o meno all'intervento deve quindi essere formulata soppesando attentamente i relativi rischi e benefici.

La chirurgia elettiva precoce è indicata in quei rarissimi pazienti asintomatici che presentino una funzione ventricolare sinistra depressa non imputabile ad altre cause o in quelli con prova da sforzo positiva, in particolare per sintomi o qualora si riscontri un calo della pressione arteriosa al di sotto dei valori basali^{47,51-53}.

Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti a basso rischio operatorio con normale performance alla prova da sforzo ma nei quali si osservi una delle seguenti condizioni:

- marcato aumento dei livelli dei peptidi natriuretici sulla base di misurazioni seriate, non imputabile ad altre cause^{54,55};
- aumento del gradiente pressorio medio sotto sforzo di >20 mmHg^{56,57};
- marcata ipertrofia del ventricolo sinistro in assenza di ipertensione⁵⁸.

Nei pazienti senza tali fattori predittivi, sembra più sicura una vigile attesa in quanto difficilmente trarrebbero beneficio dalla chirurgia precoce.

	Classe	Livello
La AVR è indicata nei pazienti con SA severa che presentino sintomi correlati alla SA.	I	B
La AVR è indicata nei pazienti con SA severa sottoposti a CABG o a chirurgia dell'aorta ascendente o di un'altra valvola.	I	C
La AVR è indicata nei pazienti asintomatici con SA severa che presentino disfunzione sistolica VS (FEVS <50%) non imputabile ad altre cause.	I	C
La AVR è indicata nei pazienti asintomatici con SA severa e prova da sforzo positiva per sintomi inequivocabilmente correlati alla SA.	I	C
La AVR deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio con SA severa sintomatica che siano ritenuti eleggibili alla TAVI ma per i quali a giudizio dell'“heart team” sia preferibile il trattamento chirurgico sulla base del profilo di rischio individuale e delle caratteristiche anatomiche favorevoli.	IIa	B
La AVR deve essere presa in considerazione nei pazienti con SA severa asintomatica e prova da sforzo positiva con un calo della pressione arteriosa al di sotto dei valori basali.	IIa	C
La AVR deve essere presa in considerazione nei pazienti con SA moderata ^d sottoposti a CABG o a chirurgia dell'aorta ascendente o di un'altra valvola.	IIa	C
La AVR deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con SA a basso flusso/basso gradiente (<40 mmHg) con FEVS preservata solo dopo aver accuratamente accertato la presenza di SA severa ^e .	IIa	C
La AVR deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con SA severa, basso flusso/basso gradiente con ridotta FEVS in presenza di riserva di flusso ^f .	IIa	C
La AVR deve essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici con normale FEVS e nessuna delle sopramenzionate alterazioni al test da sforzo quando il rischio chirurgico sia basso e si riscontri una o più delle seguenti condizioni: • SA molto severa definita da una velocità di picco transvalvolare >5.5 m/s o • severa calcificazione valvolare con progressione della velocità di picco transvalvolare ≥0.3 m/s/anno.	IIa	C
La AVR può essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con SA severa, basso flusso/basso gradiente e disfunzione VS in assenza di riserva di flusso ^f .	IIb	C
La AVR può essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici con SA severa, normale FEVS e nessuna delle sopramenzionate alterazioni al test da sforzo quando il rischio chirurgico sia basso e si riscontri una o più delle seguenti condizioni: • marcato aumento dei livelli dei peptidi natriuretici sulla base di misurazioni seriate, non imputabile ad altre cause • aumento del gradiente pressorio medio sotto sforzo >20 mmHg • marcata ipertrofia VS in assenza di ipertensione arteriosa.	IIb	C

Fig.8 Classi di raccomandazione e livelli di evidenza per la sostituzione chirurgica della valvola aortica.

Terapia chirurgica

La sostituzione chirurgica della valvola aortica è stata fino ad ora più spesso effettuata mediante sternotomia mediana, con bypass cardiopolmonare completo e in arresto cardiaco.

I miglioramenti delle tecniche chirurgiche standard, della protezione miocardica e della cura del paziente hanno permesso di poter effettuare questo intervento in modo sicuro e routinario anche in pazienti con età avanzata. Parallelamente a questi miglioramenti nella chirurgia aortica tradizionale, negli ultimi 10 anni c'è stata un'esplosione delle tecniche meno invasive, sia in termini di approccio chirurgico che di supporto emodinamico⁵⁹. Pur utilizzando il bypass cardiopolmonare completo e l'arresto cardiaco le strategie di cannulazione, ad empio, possono variare per permettere un miglior accesso (per esempio l'utilizzo della cannulazione percutanea della vena femorale).

La sternotomia mediana rimane l'approccio di prima scelta per la maggior parte delle sostituzioni valvolari aortiche globalmente. Una varietà d'incisioni alternative sono state sviluppate in modo da permettere una sostituzione valvolare mediante un'incisione cutanea più piccola, risultati recenti suggeriscono che le incisioni mini invasive determinino una riduzione del dolore, della perdita di sangue e dell'ospedalizzazione. La più largamente usata è una sternotomia mediana superiore, estesa al terzo o quarto spazio intercostale destro, divenuta in molti centri l'approccio di riferimento per la sostituzione valvolare aortica isolata. Meno comunemente viene utilizzato un approccio parasternale o in toracotomia anteriore.

Una volta che il cuore è in arresto, la valvola può essere approcciata attraverso un'aortotomia trasversa od obliqua. In generale l'incisione può essere prolungata verso la commissura posteriore se è necessario un allargamento della radice aortica.

Viene effettuata l'exeresi della valvola nativa e viene preparato l'anulus per la protesi mediante decalcificazione, facendo particolare attenzione agli osti coronarici. Vengono poi fatte delle suture di trazione a livello delle commissure che aiutino il posizionamento della valvola stessa. Molte tecniche di sutura sono state impiegate per l'impianto della protesi valvolare ma la più comunemente utilizzata è quella con punti ad U su pledgets sul versante aortico o ventricolare disposti circonferenzialmente lungo l'anulus. Dopo il posizionamento della protesi viene suturata l'aortotomia con polipropilene. In caso di abbondante calcificazione dell'aorta o di una piccola giunzione seno tubulare, per cui la

chiusura dell'aorta può interferire con la protesi viene inserito un patch di pericardio autologo o bovino che permetta che la chiusura sia emostatica e priva di tensione.

Selezione delle protesi

Nel 1960 Harken effettuò la prima sostituzione valvolare aortica in sede sub coronarica⁶⁰.

Le protesi permettono di sostituire le valvole native ormai danneggiate e non correttamente funzionanti.

L'elevato numero di protesi e la conoscenza delle loro performance nel tempo, ci consentono una scelta sempre più adeguata in base alle caratteristiche del paziente.

Le protesi vengono divise in due categorie:

- protesi biologiche;
- protesi meccaniche.

Il tessuto utilizzato per le valvole biologiche può essere:

- homograft: tessuto prelevato da cadavere umano.
- eterograft: si preleva una valvola di solito porcina, fissata in glutaraldeide, che può essere inserita come tale (stentless) oppure dopo essere stata inserita su un supporto flessibile o semiflessibile (stented);
- autograft: sostituzione della valvola aortica con la valvola polmonare autologa (procedura di Ross);
- tessuto pericardico: prelevato da bovini o equini ed utilizzato per confezionare lembi valvolari inseriti come tali (stentless) o da inserire in un anello flessibile o semiflessibile (stented);

Le valvole biologiche consentono un flusso sanguigno centrale e quasi laminare permettendo una notevole riduzione dei gradienti transvalvolari; sono costituite da tessuto biocompatibile e sono inesorabilmente soggette a deterioramento progressivo negli anni.

Le protesi meccaniche sono costituite da materiali sintetici prodotti in laboratorio.

Nel corso degli anni si sono evolute attraverso lo sviluppo ingegneristico le seguenti protesi:

- palla ingabbiata;
- disco ingabbiato;
- disco oscillante;
- a due emidischi.



Fig. 9 Tipologie di protesi meccaniche: palla ingabbiata, disco ingabbiato, disco oscillante, a due emidischi.

Numerosi studi hanno dimostrato che la scelta del tipo di protesi vada individualizzata sul paziente. Devono essere tenuti in considerazione fattori come lo stile di vita, l'età, controindicazioni all'uso di anticoagulanti e la durata potenziale della valvola. Attualmente la scelta della protesi ricade su:

- protesi meccanica: adulti sotto i 65 anni che sono complianti con il trattamento anticoagulante;
- protesi pericardica: adulti sotto i 65 anni che non vogliono fare terapia anticoagulante;
- homograft: pazienti con patologie della radice aortica o pazienti con endocardite su protesi;
- valvola biologica: pazienti anziani con concomitante patologia coronarica e bassa sopravvivenza a lungo termine.

Valvuloplastica aortica

La valvuloplastica con palloncino può essere utilizzata come ponte alla chirurgia o alla TAVI per quei pazienti con instabilità emodinamica che sono ad alto rischio chirurgico, o per i pazienti con SA severa sintomatica che devono essere sottoposti d'urgenza a chirurgia maggiore non cardiaca (classe della raccomandazione IIb, livello di evidenza C) o, ancora, come trattamento palliativo in pazienti selezionati non candidati a chirurgia convenzionale per la presenza di gravi comorbidità e per i quali la TAVI non costituisce una valida alternativa.

Indicazioni alla TAVI

Le possibilità terapeutiche dei pazienti con stenosi valvolare aortica sono state modificate dall'avvento delle protesi valvolari aortiche impiantate trans-catetere (TAVI). Una bioprotesi modificata viene montata su uno stent metallico, che può essere espandibile tramite palloncino o auto espandibile. Le forze radiali date dal flusso sanguigno e i lembi valvolari ispessiti e calcifici ne permettono l'ancoraggio e la saldatura sull'anulus aortico.

Teoricamente il posizionamento transcateretere della protesi valvolare ha il potenziale di evitare alcune insidie dell'intervento chirurgico.

La TAVI deve essere eseguita esclusivamente presso strutture ospedaliere dotate di cardiocirurgia. Inoltre, è opportuno che in questa popolazione di pazienti le decisioni vengano prese da un "heart team" dopo aver valutato individualmente i rischi correlati alla procedura, nonché la sua fattibilità tecnica e le questioni inerenti alla via di accesso⁶¹.

È necessario identificare eventuali controindicazioni, sia dal punto di vista clinico che delle caratteristiche anatomiche. I pazienti eleggibili devono avere un'aspettativa di vita >1 anno e devono verosimilmente trarre beneficio dall'intervento in termini di qualità di vita, tenendo conto del profilo di comorbidità.

Controindicazioni assolute
Mancanza di un "heart team" e di cardiocirurgia in situ Appropriatezza della TAVI, in alternativa alla AVR, non confermata dall'"heart team"
<i>Cliniche</i>
Aspettativa di vita stimata <1 anno Improbabile miglioramento della qualità di vita mediante TAVI per la presenza di comorbidità Associata patologia primaria severa con interessamento di un'altra valvola altamente responsabile dei sintomi e passibile di solo trattamento chirurgico
<i>Anatomiche</i>
Inadeguate dimensioni dell'anulus (<18 mm, >29 mm ^a) Trombosi del ventricolo sinistro Endocardite attiva Elevato rischio di ostruzione degli osti coronarici (calcificazione valvolare asimmetrica, poca distanza fra l'anulus aortico e gli osti coronarici, seni aortici di piccole dimensioni) Placche con trombi mobili in aorta ascendente o nell'arco aortico Per l'approccio transfemorale/transucclavia: inadeguato accesso vascolare (dimensioni del vaso, calcificazione, tortuosità)
Controindicazioni relative
Valvola aortica bicuspidale o non calcifica Malattia coronarica non trattata che necessita di rivascolarizzazione Instabilità emodinamica FEVS <20% Per l'approccio transapicale: malattia polmonare severa, non accessibilità dell'apice del ventricolo sinistro

Fig.10 Controindicazioni all'impianto trans catetere della valvola aortica.

Sulla base delle attuali evidenze, la TAVI è raccomandata nei pazienti con SA severa sintomatica che, secondo il giudizio dell'“heart team”, non sono ritenuti eleggibili al trattamento chirurgico convenzionale per la presenza di gravi comorbidità.

Per i pazienti ad alto rischio ritenuti comunque idonei al trattamento chirurgico, la decisione deve essere formulata a livello individuale e la TAVI deve essere considerata un'alternativa alla chirurgia quando l'“heart team” sia favorevole alla procedura, dopo aver discusso i relativi vantaggi e svantaggi di entrambe le tecniche. È stato riportato che l'indicazione alla TAVI debba essere posta a fronte di un Euro SCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) logistico $\geq 20\%$ (Euro SCORE: modello di rischio che permette di calcolare il rischio di morte dopo un intervento cardiocirurgico), ma è ormai noto che l'EuroSCORE tende a sovrastimare in maniera eccessiva la mortalità operatoria⁶¹. Con l'utilizzo di un STS (Society of Thoracic Surgeons) score $>10\%$ è probabile che si possa ottenere una valutazione più realistica dell'effettivo rischio chirurgico⁶². Di contro, è pur vero che la presenza di fragilità o di determinate condizioni, quali l'aorta a porcellana, una storia di esposizione del torace a radiazioni o la pervietà dei bypass, possono rendere i pazienti meno idonei al trattamento mediante AVR anche con un EuroSCORE logistico $<20\%$ /STS score $<10\%$. In mancanza di uno score quantitativo ottimale, la valutazione del rischio deve sostanzialmente essere basata sul giudizio clinico dell'“heart team”, oltre che sull'uso combinato degli score⁶¹.

Allo stato attuale delle conoscenze, la TAVI non deve essere eseguita nei pazienti a rischio chirurgico intermedio, essendo necessari studi dedicati su questa popolazione.

	Classe	Livello
La TAVI deve essere eseguita esclusivamente su decisione di un “heart team” multidisciplinare che comprenda un cardiologo, un cardiocirurgo e, quando necessario, altri specialisti.	I	C
La TAVI deve essere eseguita esclusivamente presso centri dotati di cardiocirurgia.	I	C
La TAVI è indicata nei pazienti con SA severa sintomatica che, a giudizio dell'“heart team”, non sono eleggibili ad AVR, che possono verosimilmente ottenere un miglioramento della qualità di vita e che hanno un'aspettativa di vita >1 anno, tenuto conto delle comorbidità.	I	B
La TAVI deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio con SA severa sintomatica per i quali, pur essendo idonei alla chirurgia, la TAVI sia ritenuta preferibile dall'“heart team” sulla base del profilo di rischio individuale e delle caratteristiche anatomiche favorevoli.	Ila	B

Fig.11 Classi di raccomandazione e livelli di evidenza per l'impianto transcateretere della valvola aortica.

TAVI

L'impianto delle protesi valvolari trans-catetere viene effettuato mediante un accesso trans-femorale, trans-apicale, trans-succlavio o trans-aortico. L'accesso femorale deve prendere in considerazione il grado di aterosclerosi delle arterie iliache e le possibili complicanze legate al punto di accesso stesso. Gli accessi trans-artico e trans-apicale richiedono una piccola toracotomia che può inficiare molti dei vantaggi della procedura trans-catetere.

Per il posizionamento vengono utilizzati in combinazione il fluoroscopio e l'ecocardiografia trans-esofagea. La valvola aortica nativa è lasciata in sede. Le protesi espandibili con palloncino presentano una porzione che si situa nella porzione di efflusso del ventricolo sinistro e una che si sovrappone con la cuspidi anteriore della valvola mitralica. Piccoli errori nel posizionamento possono determinare l'embolizzazione del dispositivo nel ventricolo o nell'aorta. Le protesi auto-espandibili si fissano all'aorta ascendente per cui sono più flessibili nel posizionamento. Una protesi non perfettamente inserita può determinare una perdita paravalvolare severa.

Il dislocamento dei lembi valvolari nativi dopo l'impianto della protesi può causare un'ostruzione degli osti coronarici. Fortunatamente questa evenienza non è frequente. L'impatto a lungo termine dello stent metallico sull'emodinamica della radice aortica è sconosciuto.

La chirurgia valvolare aortica dopo impianto di valvola trans-catetere (conversione chirurgica), in seguito a complicanze acute o subacute (rottura dell'anulus aortico, perforazione del ventricolo, mal posizionamento della protesi) è ricca di difficoltà, mentre vi è una limitata esperienza sull'espanto in fase cronica di queste valvole.

Terapia medica

La progressione della stenosi aortica calcifica è un processo attivo che assomiglia per molti versi a quello aterosclerotico. Diversi trial randomizzati hanno dimostrato in modo univoco che il trattamento con statine non è efficace nel rallentare la progressione della stenosi aortica, mentre in alcuni studi retrospettivi le statine e gli ACE- inibitori sono risultati avere effetti benefici ^{63,64}. Pertanto, la terapia con statine non deve essere somministrata nei pazienti con stenosi aortica con il solo obiettivo di rallentarne la progressione ma, di contro, è fortemente raccomandato di intraprendere adeguate misure atte a modificare i fattori di rischio per aterosclerosi, secondo quanto definito nelle linee guida sulla prevenzione secondaria dell'aterosclerosi ⁶⁵.

I pazienti sintomatici devono essere avviati tempestivamente all'intervento, in quanto nessuna terapia medica per il trattamento della stenosi aortica è in grado di determinare un miglioramento dell'outcome rispetto al decorso naturale della malattia. Tuttavia, i pazienti ritenuti inoperabili o non eleggibili a TAVI – o in attesa di essere sottoposti a procedura chirurgica o TAVI – che manifestino sintomi di scompenso cardiaco possono essere trattati con digossina, diuretici, ACE-inibitori o sartani. Anche i pazienti con concomitante ipertensione devono ricevere la terapia medica, avendo particolare cura ad instaurare un appropriato regime terapeutico, onde evitare la comparsa di ipotensione, ed effettuando periodici controlli.

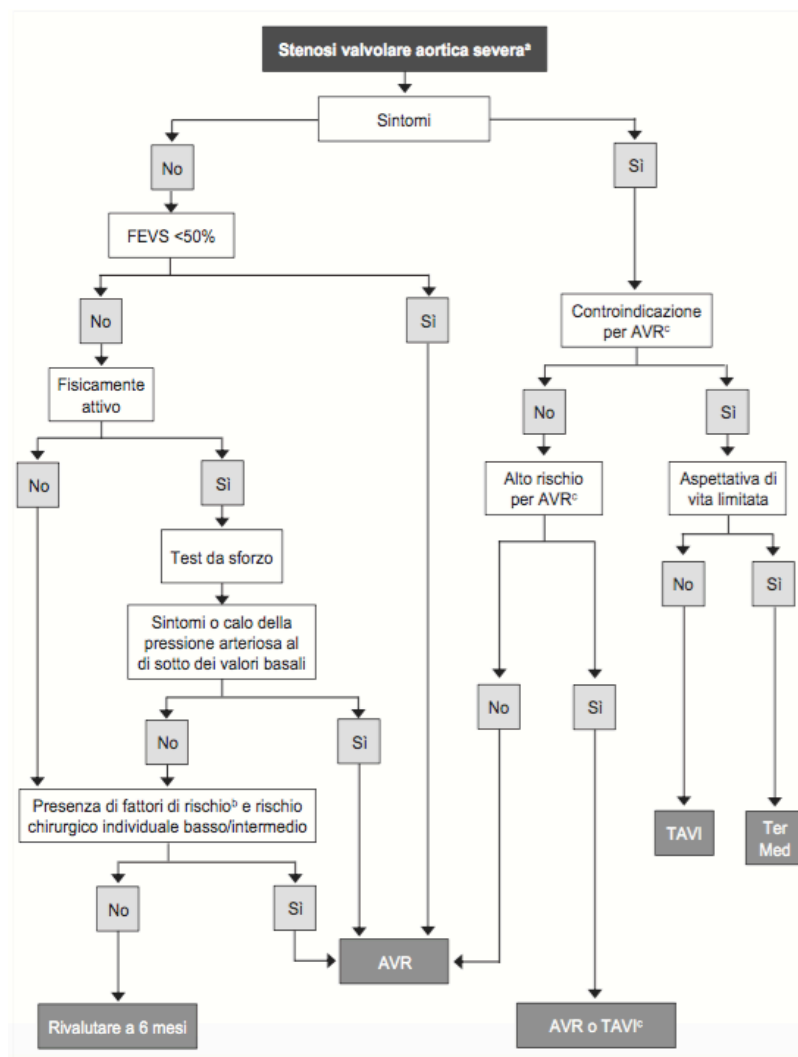


Fig.12 *Trattamento della stenosi valvolare aortica severa.*
AVR, sostituzione valvolare aortica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica; Ter Med, terapia medica.

Risultati

L'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica (SVA) rappresenta il trattamento definitivo nei casi di stenosi aortica severa. Nelle casistiche contemporanee, la mortalità operatoria dei pazienti sottoposti a SVA isolata è di circa l'1-3% in quelli di età <70 anni e 4-8% in adulti selezionati di età più avanzata^{62,66-71}. L'età avanzata, la presenza di comorbidità, il sesso femminile, un'elevata classe funzionale, un intervento eseguito in emergenza, nonché la presenza di disfunzione VS, ipertensione polmonare, concomitante coronaropatia e una pregressa procedura di bypass aorto-coronarico o di chirurgia valvolare sono tutti fattori risultati associati ad un aumentato rischio di mortalità operatoria. Nei pazienti sottoposti con successo ad sostituzione valvolare aortica si assiste generalmente ad un netto miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita e nei soggetti anziani la sopravvivenza a lungo termine è pressoché sovrapponibile a quella della popolazione generale di pari età. I pazienti più giovani mostrano un notevole miglioramento in confronto ai soggetti trattati con terapia medica conservativa, ma è plausibile che si registrino tassi di sopravvivenza inferiori rispetto ai controlli di pari età. I fattori di rischio per mortalità tardiva comprendono l'età e la presenza di comorbidità, grave sintomatologia, disfunzione ventricolare sinistra, aritmie cardiache e concomitante coronaropatia non sottoposta a trattamento. L'outcome post-operatorio può essere anche condizionato da complicanze correlate al dispositivo protesico o ad una performance emodinamica subottimale della protesi valvolare.

Il trattamento chirurgico è stato dimostrato prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita persino in pazienti selezionati ultraottantenni⁷²⁻⁷⁵. L'età di per sé, quindi, non deve essere considerata una controindicazione alla chirurgia, ma di fatto allo stato attuale una buona parte dei candidati ritenuti idonei non viene indirizzata ad intervento chirurgico^{76,77}.

Nella popolazione pediatrica la valvuloplastica con palloncino ricopre un ruolo importante, a differenza dei soggetti adulti nei quali, se eseguita come procedura isolata, l'efficacia risulta limitata a fronte di un tasso di complicanze elevato (>10%) con la comparsa, nella maggior parte dei casi, di restenosi o deterioramento clinico nei 6-12 mesi post-intervento e un outcome a medio-lungo termine del tutto simile a quello del decorso naturale della malattia⁷⁸.

Nei pazienti ad alto rischio chirurgico è stata dimostrata la fattibilità della TAVI (con un successo procedurale >90%), eseguita con approccio trans-femorale o trans-apicale e, in

minor misura, per via trans-succlavia o trans-aortica^{75,79-87}. Anche se non esistono dati di confronto diretto né tra l'approccio trans-femorale o trans-apicale e le altre vie di accesso, né tra i vari dispositivi disponibili, in assenza di caratteristiche anatomiche sfavorevoli l'approccio trans-femorale è quello generalmente preferito nella maggior parte dei centri. La mortalità a 30 giorni risulta compresa tra il 5% e il 15% e le più frequenti complicanze correlate all'intervento comprendono l'ictus (~1-5%), la necessità di impianto di un nuovo pacemaker, (7% con l'uso di protesi espandibili su palloncino e fino al 40% con l'uso di protesi autoespandibili)^{79,83}; e complicazioni vascolari (fino al 20%)^{75,79}, danno renale acuto. Spesso si può osservare insufficienza paravalvolare, anche se generalmente di entità trascurabile o lieve e solo di rado clinicamente rilevante, laddove la presenza di IA di grado solo più che lieve può avere ripercussioni negative sulla sopravvivenza a lungo termine^{83,85}. Questo aspetto, tuttora fonte di preoccupazione, deve essere attentamente monitorato e richiede un'approfondita valutazione critica. L'1-2% circa dei pazienti sottoposti a TAVI necessita nell'immediato di un intervento di chirurgia cardiaca per la comparsa di complicanze potenzialmente fatali⁸⁰.

Gli esiti emodinamici della TAVI in termini di gradiente ed area valvolare sono leggermente superiori a quelli ottenibili con l'impiego delle bioprotesi convenzionali⁷⁵.

Nei pazienti sottoposti a TAVI è stata riportata una sopravvivenza ad 1 anno compresa tra il 60% e l'80%, la cui variabilità è data prevalentemente dalla gravità delle comorbilità^{75,79,82,83,85,87,88}. La maggior parte dei sopravvissuti va incontro ad un significativo miglioramento dello stato di salute e della qualità di vita, ma resta comunque aperta la questione della durabilità a lungo termine di questo tipo di valvole, sebbene i risultati a 3-5 anni siano promettenti⁸⁸.

Recentemente il Valve Academic Research Consortium ha fornito una definizione standardizzata per gli endpoint post-TAVI, che consentirà di paragonare in maniera più analitica i vari dispositivi ed i diversi approcci⁸⁹.

Sulla base dei risultati di un trial randomizzato, nei pazienti che dopo consultazione chirurgica sono stati ritenuti non eleggibili a sostituzione valvolare aortica, la procedura TAVI conferisce decisamente un maggiore beneficio rispetto al trattamento conservativo, inclusa la valvuloplastica con palloncino (mortalità a 1 anno 31 vs 51%, con un miglioramento di gran lunga più evidente della sintomatologia ed un numero inferiore di riospedalizzazioni)⁷⁹. Il primo studio randomizzato di confronto tra TAVI ed sostituzione valvolare aortica in pazienti ad alto rischio ritenuti operabili ha dimostrato la non

inferiorità della TAVI in termini di mortalità per tutte le cause ad 1 anno (24.2 vs 26.8%), con un netto miglioramento funzionale in entrambi i gruppi⁷⁵. L'analisi degli endpoint secondari ha evidenziato che la TAVI si associava ad un rischio più elevato di eventi cerebrovascolari e di complicanze vascolari e ad una maggiore incidenza di insufficienza paravalvolare, anche se di minima o lieve entità. Viceversa, l'incidenza di sanguinamento e di fibrillazione atriale post-operatoria risultava più elevata nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico. L'interpretazione dei dati che derivano dagli studi PARTNER deve tenere conto delle specifiche indicazioni e controindicazioni alla TAVI, così come della particolare competenza chirurgica e interventistica di ciascun centro partecipante^{75,79}.

Insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una complicanza grave della chirurgia cardiaca ed in letteratura si segnala un'incidenza variabile tra l'1% ed il 30%⁹⁰.

Il concetto di IRA è stato sottoposto ad una significativa rivisitazione nel corso degli ultimi anni passando da più definizioni (ARF:acute renal failure, IRA:insufficienza renale acuta, NTA:necrosi tubulare acuta, etc.) ad una omnicomprensiva di AKI (Danno Renale Acuto). Evidenze sempre maggiori suggeriscono come il danno renale acuto, anche moderato, e la compromissione della funzione renale che si manifesta con variazioni nell'output urinario e degli esami ematochimici, possano predire gravi conseguenze cliniche⁹¹⁻⁹⁵.

Il filtrato glomerulare (GFR) è ampiamente accettato come miglior indice di funzionalità renale sia nel paziente sano che in corso di malattia. Tuttavia, il GFR è difficile da misurare ed è comunemente stimato tramite i livelli sierici dei marker endogeni di filtrazione, come la creatinina. Recentemente Chertow et al.⁹¹ hanno identificato un incremento di creatinina sierica (Cr) >0.3 mg/dl come correlato in maniera indipendente ad una più alta mortalità. In maniera analoga, Lassnigg et al.⁹³ osservarono, in una coorte di pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, che sia un incremento di Cr >0.5 mg/dl sia un aumento superiore a 0.3 mg/dl erano associate ad una peggiore sopravvivenza. I motivi per cui piccole alterazioni della Cr portino ad un incremento di mortalità ospedaliera non sono completamente compresi. Le possibili spiegazioni includono un effetto negativo correlato al peggioramento della funzione renale, come ad esempio il sovraccarico di volume, la ritenzione di composti uremici, acidosi, disordini elettrolitici, un aumentato rischio di infezione ed anemia⁹⁶. Sebbene, tali variazioni della creatinina potrebbero semplicemente coesistere con variabili non misurate associate ad un incremento della mortalità, i molteplici tentativi di stratificazione su variabili cliniche note hanno portato alla conclusione assertiva che la riduzione della funzione renale sia associata in maniera indipendente con l'outcome. Inoltre, se confrontate con quelle moderate, le più gravi riduzioni della funzione renale tendono ad essere associate con un peggiore outcome. Sebbene l'output urinario sia un indice di funzione renale relativamente sensibile e un biomarker di danno tubulare, la relazione tra l'output urinario, il GFR ed il danno tubulare è complesso e non sempre lineare. Per esempio, l'oliguria può essere più grave quando la funzione tubulare è intatta. La riduzione di volume e l'ipotensione sono importanti stimoli per la secrezione di vasopressina. Di conseguenza, il tubulo distale ed il dotto collettore diventano completamente permeabili all'acqua. I meccanismi di concentrazione della

midollare interna vengono inoltre accresciuti dal basso flusso attraverso l'ansa di Henle, permettendo la riduzione del volume e la massimizzazione della concentrazione urinaria (>500 mOsmol/Kg). Al contrario, quando i tubuli sono danneggiati la capacità massima di concentrazione è ridotta ed il volume urinario può anche essere normale (ad esempio nell'insufficienza renale non oligurica). L'analisi delle urine per determinare la funzione tubulare ha una lunga storia in medicina clinica. In effetti un quadro di elevata osmolarità urinaria associata ad una bassa sodiuria, oliguria ed iperazotemia è fortemente suggestivo di una funzione tubulare intatta. Questa condizione non dovrebbe tuttavia essere interpretata come "benigna" o come insufficienza renale pre-renale.

La sepsi, la più frequente condizione associata con AKI nelle unità di terapia intensiva (ICU)⁹⁷, può determinare alterazioni della funzione renale senza alcun cambiamento dei parametri urinari^{98,99}. Classificare automaticamente queste anomalie come pre-renali porterebbe sicuramente a decisioni cliniche scorrette. Infine, sebbene la grave oliguria e l'anuria possano derivare da un danno tubulare renale, queste possono anche derivare da un'ostruzione delle vie urinarie, o da un'occlusione completa arteriosa o venosa. Queste condizioni esiteranno in un rapido ed irreversibile danno renale e richiedono pertanto un pronto riconoscimento e trattamento.

Purtroppo, una precisa definizione biochimica di IRA non è mai stata proposta e, fino a poco tempo fa, non esisteva un consenso sui criteri diagnostici o sulla definizione clinica di IRA, con conseguenti diverse definizioni.

L'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group, attraverso un ampio consenso di esperti, ha sviluppato nel 2002 un sistema di diagnosi e classificazione delle compromissioni acute della funzione renale¹⁰⁰. L'acronimo RIFLE rappresenta tre stadi di gravità crescente, Risk, Injury e Failure, e due di outcome, Loss e End-Stage Renal Disease(ESRD). I tre stadi di gravità sono definiti sulla base delle variazioni di Cr o di diuresi, considerato il parametro peggiore. I due stadi di outcome sono definiti dalla durata della perdita della funzione renale. RIFLE è stato il primo vero sforzo collaborativo di portare ordine nella definizione classificazione del danno renale acuto iniziando l'uso del termine unificante "AKI". I criteri sono stati poi lievemente modificati senza tuttavia variazioni sostanziali, dal gruppo di lavoro AKIN.

È importante sottolineare che, definendo le variazioni acute della funzione renale in generale, i criteri RIFLE/AKIN vanno oltre il concetto di IRA classica. Il termine AKI include sia un possibile danno renale strutturale che una possibile compromissione acuta della funzione renale. Il termine è stato proposto per racchiudere l'intero spettro della

sindrome che va da lievi modifiche dei marker di funzione renale alla necessità di terapia renale sostitutiva (RRT)¹⁰¹. Così, il concetto di AKI, come definito dalle linee guida RIFLE, crea una nuova entità nosologica. L'AKI non è NTA (necrosi tubulare acuta), né IRA, ma le comprende entrambe includendo anche altre condizioni meno gravi. Infatti, come una vera e propria sindrome, include pazienti senza un effettivo danno renale, ma con una funzione insufficiente relativamente alla richiesta fisiologica del paziente.

Piuttosto che concentrarsi esclusivamente sui pazienti con insufficienza renale, su coloro che ricevono dialisi o su quelli in cui il quadro sindromico è giustificato da una patologia di base, che di solito manca, la stretta correlazione tra AKI e mortalità ospedaliera rende necessario un cambiamento nel modo di vedere questa condizione e giustifica un allargamento della diagnosi di questa sindrome.

Agli inizi del 2010, oltre mezzo milione di pazienti è stato studiato al fine di validare i criteri RIFLE come metodo di classificazione dei pazienti con AKI¹⁰²⁻¹⁰⁵. Ampi studi eseguiti negli Stati Uniti d'America¹⁰⁵, in Europa^{106,107} e Australia¹⁰², ciascuno con diverse migliaia di pazienti, hanno fornito risultati coerenti. L'AKI, definita secondo i criteri RIFLE, è associata ad una sopravvivenza notevolmente ridotta e, inoltre, un aumento della gravità dell'AKI definita da stadi RIFLE crescenti è correlata ad un incremento del rischio di morte.

Un primo studio di Uchino et al. poneva l'attenzione sulla capacità predittiva della classificazione RIFLE in una coorte di 20126 pazienti ricoverati in un ospedale universitario per più di 24 ore nel corso di un periodo di 3 anni⁹⁵. Gli autori hanno utilizzato un database elettronico di laboratorio per classificare i pazienti in stadi RIFLE-R, I e F seguendoli fino alla dimissione ospedaliera o al decesso. Quasi il 10% dei pazienti aveva raggiunto come livello massimo lo stadio RIFLE-R, il 5% lo stadio I e il 3,5% quello F. C'è stato un incremento quasi lineare della mortalità ospedaliera con il progredire degli stadi RIFLE, con i pazienti di stadio R che avevano un tasso di mortalità più di tre volte maggiore rispetto ai pazienti senza AKI. I pazienti di stadio I avevano circa il doppio della mortalità rispetto ai pazienti di stadio R e quelli in stadio F avevano un tasso di mortalità 10 volte maggiore rispetto ai pazienti ospedalizzati senza AKI. I ricercatori hanno eseguito un'analisi di regressione logistica multivariata per verificare se la classificazione RIFLE fosse un fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera riscontrando come lo stadio R presentasse un odds ratio di mortalità ospedaliera di 2.5, lo stadio I di 5.4, e quello F di 10.1.

Ali et al. hanno studiato l'incidenza di AKI in una popolazione di 523390 individui. L'incidenza di AKI era di 2.147 per milione di individui¹⁰⁸. La sepsi era un fattore precipitante nel 47% dei pazienti. La classificazione RIFLE è stata utile per predire il recupero della funzionalità renale ($P < 0.001$), la necessità di RRT ($P < 0.001$), la durata della degenza ($P < 0.001$) e la mortalità ospedaliera ($P = 0.035$). Anche se in modo non statisticamente significativo, i soggetti con AKI avevano una elevata mortalità anche a 3 e a 6 mesi.

Nel 2007 i fondatori di ADQI decisero di riunire in un summit tutte le società scientifiche interessate al problema AKI e ne scaturì un progetto per un gruppo di lavoro definito AKIN (Acute Kidney Injury Network)¹⁰⁹. Il gruppo riunitosi a Vicenza prima e poi a Vancouver, ha approvato i criteri RIFLE, apportando minime modifiche per includere anche piccoli cambiamenti di Cr (≥ 0.3 mg/dl) quando si verificano entro 48 ore¹⁰¹. Due recenti studi che hanno esaminato ampi database negli USA¹⁰⁵ e in Europa¹⁰⁶ hanno validato questi criteri modificati. Thakar et al. ha rilevato come una maggiore severità di AKI fosse associata ad un aumentato rischio di morte indipendentemente dalle comorbidità¹⁰⁵. I pazienti in stadio 1 (≥ 0.3 mg/dl) che avevano un aumento della Cr inferiore a due volte, mostravano un odds ratio di 2,2; quelli in stadio 2 (corrispondenti ai RIFLE-I), avevano un odds ratio di 6.1, e quelli in stadio 3 (RIFLE-F) un odds ratio di 8,6 per la mortalità ospedaliera.

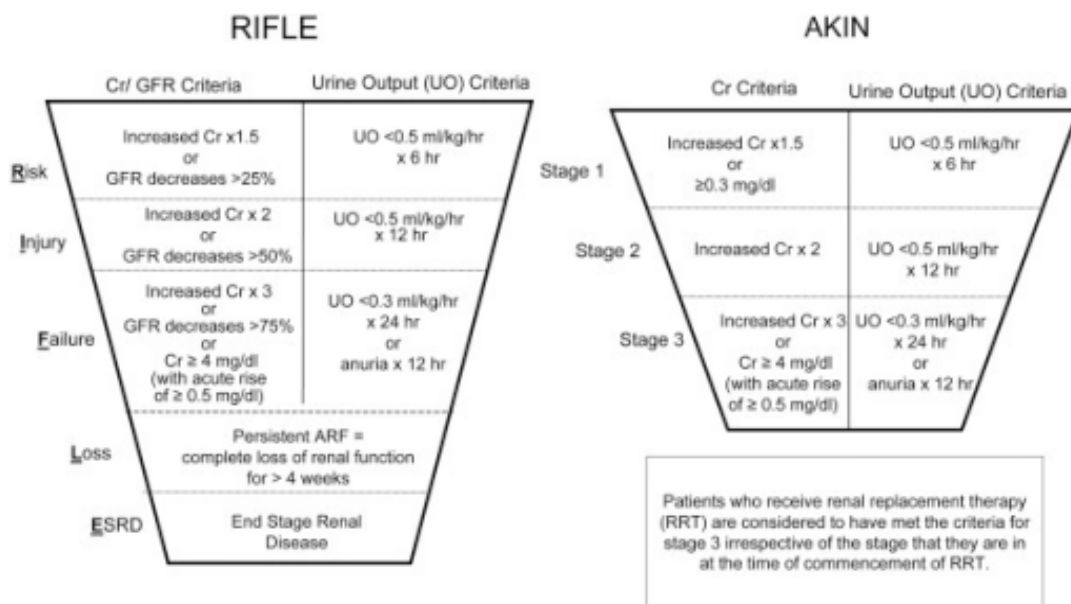


Fig.13 I criteri RIFLE e criteri AKIN per l'AKI. ARF, insufficienza renale acuta; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; Screat, concentrazione di creatinina sierica; UO, produzione di urina.

Insufficienza renale acuta dopo cardiocirurgia

Nonostante il miglioramento delle tecniche cardiocirurgiche e della gestione post-operatoria dei pazienti nelle unità di terapia intensiva (UTI) la mortalità risulta ancora elevata e varia tra il 15% ed il 30%. L'incidenza di IRA di grado grave, tale da richiedere trattamento dialitico, è invece stimata tra l'1% ed il 5% con una mortalità estremamente elevata (60-70%)¹¹⁰.

L'IRA che si osserva dopo interventi di cardiocirurgia è nella maggior parte dei casi da attribuire a necrosi tubulare acuta, ma può riconoscere un'origine multifattoriale. Il danno ischemico da inadeguata perfusione è il fattore prevalente e può essere secondario a ridotta performance cardiaca, malattia aterosclerotica delle arterie renali e ipossia prolungata. Altrettanto importante è il danno da sostanze tossiche esogene, come antibiotici, anestetici, mezzi di contrasto e diuretici o endogene come l'emoglobina e la mioglobina. Va segnalato, inoltre, che un numero sempre maggiore di pazienti anziani, con ridotta riserva funzionale renale trova indicazione all'intervento cardiocirurgico^{90,110,111}.

Numerosi fattori di rischio pre-operatori, intra-operatori e complicanze post-operatorie, sono stati associati allo sviluppo di IRA. L'importanza di questi fattori risiede non soltanto nella possibilità di quantificare il rischio di IRA, sulla base della conoscenza delle condizioni di rischio e dei più importanti parametri pre-operatori, ma anche nel poter selezionare i pazienti che potrebbero giovare di una determinata scelta chirurgica ed, eventualmente, di misure preventive generiche o specifiche^{90,110,111}.

Fattori di rischio pre-operatori

Alcune caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono state associate allo sviluppo di IRA nel post-operatorio. In particolare, età avanzata, sesso femminile, razza afro-americana, obesità, diabete mellito, vasculopatia periferica, precedenti eventi cerebrovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, scompenso cardiaco congestizio, frazione di eiezione del ventricolo sinistro <35%, utilizzo pre-operatorio di contropulsatore aortico, precedenti interventi cardiocirurgici, necessità di intervento in urgenza o in emergenza, insufficienza renale cronica^{90,110,111}. A proposito di quest'ultimo fattore, in uno studio recente Thakar et al hanno esaminato una "coorte" di 33.217 pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico, valutando non soltanto la relazione tra riduzione della funzione renale nel post-operatorio e mortalità, ma anche l'interazione tra funzione renale di partenza, riduzione del filtrato glomerulare (GFR) post-intervento e suo impatto sulla mortalità, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio. Il GFR pre-operatorio medio risultava maggiore nei pazienti sopravvissuti rispetto a quelli che andavano incontro a

morte (72 vs 52 mL/min per 1.73 m²). A parità di grado di riduzione del GFR nel post-intervento, l'odds ratio (OR) di mortalità aumentava con il grado di “disfunzione” o di insufficienza renale pre-operatoria. Una migliore funzione renale pre-intervento riduceva, pertanto, il rischio di mortalità associato allo sviluppo di IRA post-cardiochirurgica¹¹².

Fattori di rischio intra-operatori

Tra i fattori intra-operatori è importante considerare sia il tipo di intervento sia l'impiego della circolazione extracorporea, l'eventuale emodiluizione o l'emolisi ad essa associate, la durata della circolazione extracorporea e del clampaggio aortico¹¹³⁻¹¹⁷. Durante la circolazione extracorporea, inoltre, si può verificare l'attivazione sia della cascata infiammatoria sia della cascata coagulativa. La liberazione di emoglobina, elastasi, endotelina e radicali liberi dell'ossigeno, è in grado di indurre un danno dell'epitelio tubulare renale¹¹⁴. Il flusso ematico non pulsatile e quindi non fisiologico, l'ipoperfusione renale, l'ipotermia e la durata del bypass cardiopolmonare (CPB), possono contribuire in varia misura alle alterazioni della funzione renale¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Il tipo di intervento cardiochirurgico influenza il rischio post-operatorio di IRA. In particolare, la sostituzione valvolare rappresenta un indice predittivo indipendente di IRA (creatinina > 200 µmol/L o terapia sostitutiva) (4.4%, OR 2.68)¹¹³. Al contrario, esistono segnalazioni di una ridotta incidenza di IRA post-operatoria in soggetti con insufficienza renale cronica preesistente¹¹⁵. Tra i numerosi parametri intra-operatori, la durata del CPB potrebbe essere correlata al rischio di danno renale. A questo proposito, uno studio prospettico condotto recentemente da Boldt et al¹¹⁶ ha valutato l'influenza della durata del CPB sulla funzione renale. Cinquanta pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico con una durata del CPB minore di 70 minuti sono stati confrontati con 50 pazienti in cui la durata del CPB è stata maggiore di 90 minuti. La clearance della creatinina basale, nei limiti della norma in tutti i pazienti, non ha subito modificazioni significative nei due gruppi. La frazione di escrezione del sodio e la concentrazione urinaria di alcune proteine “rene specifiche” (N-acetyl-β-D-glucosaminidasi, α1-microglobulina, glutathione transferasi-π e glutathione transferasi-α) sono aumentate significativamente in entrambi i gruppi, ma l'incremento più rilevante è stato osservato nei pazienti con durata del CPB maggiore di 90 minuti¹¹⁶. Sulla base di studi analoghi, è stato suggerito che la misura della concentrazione urinaria di proteine “rene specifiche” possa essere di aiuto nell'identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di sviluppo di IRA rispetto ai markers convenzionali di danno renale¹¹⁷. Recentemente, Mishra et al.¹¹⁷, dopo aver identificato, in modelli animali, una proteina di 25 kDa denominata NGAL (Neutrophil Gelatinase-

Associated Lipocalin) che risulta tra le più espresse geneticamente dopo induzione di danno renale ischemico, hanno testato l'ipotesi che l'aumento della concentrazione sierica e urinaria di NGAL possa rappresentare un "biomarker" precoce di danno renale ischemico acuto anche nell'uomo. A tale scopo, in 71 pazienti di età pediatrica, sottoposti a intervento cardiocirurgico in circolazione extracorporea, sono state valutate le modificazioni post-operatorie della concentrazione sierica e urinaria di NGAL. L'incremento di NGAL, già a 2 ore dal bypass cardiopolmonare, assumeva un valore altamente predittivo di danno renale acuto post-cardiocirurgico, definito come incremento della creatininemia di almeno il 50% rispetto ai valori di partenza¹¹⁷. L'incremento della concentrazione di NGAL, tuttavia, era talvolta modesto e transitorio ed in questi casi non era seguito da incremento della creatininemia. Per spiegare queste modificazioni di minore entità, in assenza di danno ischemico, è stato ipotizzato che la circolazione extracorporea possa di per sé indurre il rilascio di NGAL attraverso l'attivazione dei leucociti¹¹⁷. La scelta dell'outcome primario (incremento creatininemia > 50%), adottata dagli Autori, potrebbe essere interpretata come un limite dello studio. Allo stato attuale, infatti, i livelli di NGAL non permettono di discriminare i pazienti con incremento modesto e transitorio della creatininemia rispetto a quelli che svilupperanno un danno renale clinicamente rilevante¹¹⁷.

Un altro fattore potenzialmente in grado di contribuire al danno renale durante la circolazione extracorporea è l'emodiluizione. In alcuni studi è stata riportata un'associazione diretta tra grado di emodiluizione durante CPB e morbidità e mortalità perioperatoria^{118,119}. Studi precedenti, al contrario, conferivano all'emodiluizione un effetto protettivo sul danno renale^{120,121}. L'emodiluizione, infatti, causa una riduzione della capacità di trasporto di ossigeno ai tessuti direttamente proporzionale ai valori di ematocrito. Tuttavia, la minore viscosità, legata alla riduzione dell'ematocrito, determina un aumento del flusso ematico sia nel micro sia nel macrocircolo tale da compensare la ridotta capacità di trasporto di ossigeno fino ad un valore critico di ematocrito, al di sotto del quale l'ossigenazione dei tessuti è inadeguata. Allo scopo di valutare gli effetti dell'emodiluizione sulla funzione renale, in uno studio osservazionale condotto in oltre 9.000 pazienti sono stati messi a confronto tre gruppi, suddivisi in rapporto ai valori di ematocrito (Ht) misurati durante il CPB: emodiluizione lieve (Ht > 25%), emodiluizione moderata (25% < Ht < 21%), emodiluizione grave (< 21%). L'emodiluizione moderata (Ht 21-25%) si associava al più basso rischio di IRA post-operatoria di grado grave (trattamento emodialitico); il rischio aumentava al variare della concentrazione di ematocrito al di sopra o al di sotto del range di emodiluizione moderata. In particolare,

un'emodiluizione eccessiva (intesa come “nadir” dell’ematocrito durante il CPB < 21%) era in grado di determinare un incremento dell’incidenza di IRA rispetto all’emodiluizione moderata e lieve (OR 2.34 e 1.88, rispettivamente)¹²².

Fattori di rischio pre-operatori o peri-operatori
Riserva funzionale renale ridotta Insufficienza renale cronica FE <35% e/o impiego di IABP (shock cardiogeno) Insufficienza cardiaca congestizia Diabete mellito Malattia aterosclerotica e/o reno-vascolare Precedente intervento cardiocirurgico o intervento in emergenza Disidratazione, impiego inappropriato di diuretici e/o ACE-inibitori/ARB Procedure diagnostiche o interventistiche con m.d.c. nelle ultime 24-72 h Farmaci potenzialmente nefrotossici (antibiotici, FANS)
Tipo di intervento e fattori di rischio intra-operatori
SV o intervento combinato (SV+CABG) Sostituzione aorta ascendente per dissecazione aortica tipo A Circolazione extracorporea (“on pump”) vs intervento a cuore battente (“off pump”) Durata CPB e clampaggio aortico Emodiluizione intra-operatoria eccessiva (nadir ematocrito < 21%) Emolisi (nefrotossicità emoglobina libera), eventi embolici Ridotta perfusione renale per ipotensione, necessità di IABP e/o inotropi/vasopressori Risposta infiammatoria correlata a CPB (?) Flusso non pulsatile vs flusso pulsatile (?)
Fattori di rischio post-operatori
Disidratazione, impiego inappropriato di diuretici Ipotensione iatrogena (nitroprussiato di sodio) o secondaria a complicanze post-operatorie (sanguinamento, tamponamento cardiaco) Instabilità emodinamica con necessità di IABP e/o inotropi/vasopressori Danno renale da mioglobulinuria o emoglobulinuria SIRS, sepsi, sepsi grave, shock settico Farmaci potenzialmente nefrotossici (antibiotici, FANS) o procedure con m.d.c.

Fig.14 FE: frazione di eiezione ventricolare sinistra; IABP: contropulsazione aortica; m.d.c.: mezzi di contrasto; SV = sostituzione valvolare; CABG: rivascolarizzazione miocardica; CPB: bypass cardiopolmonare; SIRS: sindrome da risposta infiammatoria sistemica; FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei

Valutazione pre-operatoria

In alcuni studi è stato possibile identificare fattori predittivi indipendenti per lo sviluppo di IRA, ma in molti casi il numero dei pazienti non era sufficientemente rappresentativo delle differenti caratteristiche demografiche e cliniche. Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati effettuati degli studi finalizzati ad ottenere, sulla base di variabili pre-operatorie note, un algoritmo di stratificazione del rischio di IRA post-operatoria. In una casistica di 42.773 pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica o sostituzione valvolare, il rischio complessivo di sviluppare IRA che ha richiesto trattamento dialitico è stato dell’1.1%¹¹¹. All’analisi multivariata sono stati identificati dieci fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di IRA sulla base dei quali è stato costruito un algoritmo di stratificazione del rischio. L’algoritmo, validato nello stesso centro su un campione reclutato successivamente (n=3.795), ha permesso di ripartire i pazienti in basso (0.4%),

medio (0.9-2.8%) ed alto (> 5%) rischio, in rapporto alla presenza dei parametri precedentemente selezionati e della loro interazione. Il rischio di sviluppare IRA dopo intervento cardiocirurgico, pertanto, può essere quantificato sulla base dei dati pre-operatori. Va segnalato, come limite dello studio, oltre alla dimensione relativamente ridotta del gruppo di validazione, il numero esiguo di pazienti di sesso femminile e di razza afro-americana¹¹¹.

<i>Fattori di rischio indipendenti di IRA</i>	n	OR	95% CI
Valvular surgery	7899	1.98	1.53-2.56
CrCl, mL/min			
>100	7098	1.00	...
80-100	10 099	1.31	0.85-2.01
60-80	13 779	1.81	1.22-2.69
40-60	7978	3.38	2.29-5.00
<40	1563	5.80	3.72-8.97
Intra-aortic balloon pump	1606	3.19	2.39-4.26
Prior heart surgery	5285	1.93	1.55-2.40
NYHA class IV	14 643	1.55	1.27-1.87
Peripheral vascular disease	8874	1.51	1.23-1.86
Ejection fraction <35%	4113	1.45	1.13-1.86
Pulmonary rales	4026	1.37	1.07-1.75
Chronic obstructive pulmonary disease	10 623	1.26	1.03-1.54
SBP, mm Hg			
120-139	10 316	1.00	...
140-159	7355	1.27	0.93-1.73
<120 with valvular surgery	1764	1.42	0.94-2.13
<120 with CABG	6915	0.72	0.49-1.07
≥160 with valvular surgery	1075	1.03	0.59-1.77
≥160 with CABG	4142	1.98	1.42-2.77

Fig.15 CABG:bypass aorto-coronarico; CrCl:clearance creatinina;SBP:pressione arteriosa sistolica

Recentemente, sempre allo scopo di ottenere uno score clinico diffusamente applicabile, in grado di stimare il rischio di IRA post-operatoria di grado grave (terapia sostitutiva), oltre 33.000 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico sono stati inseriti in una valutazione prospettica. Il modello predittivo è stato sviluppato su una selezione casuale del 50% dei pazienti (“test set” n=15.838) ed è stato validato sul restante 50% (“data set” n=15.839). In base ai fattori di rischio pre-operatori, selezionati per il modello finale, è stato costruito uno “score” con range da 0 a 17 punti¹²³. Successivamente, al fine di

ottimizzare la distribuzione del numero di pazienti all'interno dello "score" e di aumentarne l'utilità clinica, sono state create 4 categorie di rischio con gravità crescente. L'incidenza di IRA aumentava considerevolmente con il progredire della categoria di rischio fino a superare il 20% (score da 0 a 2: 0.4%; da 3 a 5: 1.8%; da 6 a 8: 9.5%; da 9 a 13: 21.3%). Lo "score" si è dimostrato valido nel predire l'IRA di grado grave e, sebbene il modello sia stato sviluppato solo presso la Cleveland Clinic Foundation e richieda ulteriore validazione, potrebbe trovare un'applicazione pratica consentendo di aumentare l'attenzione verso il singolo paziente ed i suoi fattori di rischio¹²³. Inoltre, l'identificazione di sottogruppi a maggior rischio di IRA potrebbe favorire la progettazione di trials clinici più mirati, finalizzati alla valutazione di misure preventive. Allo stato attuale, infatti, nessun intervento farmacologico (mannitolo, ANP, fenoldopam, N-acetilcisteina, diltiazem) si è dimostrato chiaramente efficace nel ridurre l'incidenza della "disfunzione renale" post-cardiochirurgica ed il riscontro di dati contrastanti potrebbe derivare, almeno in parte, dai criteri di reclutamento dei pazienti⁹⁰.

Fattore di rischio	Punteggio
Sesso femminile	1
Insufficienza cardiaca congestizia	1
Frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35%	1
Necessità di impiego pre-operatorio di contropulsazione aortica (IABP)	2
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	1
Diabete insulino-dipendente	1
Precedente intervento cardiochirurgico	1
Intervento in emergenza	2
Sostituzione valvolare	1
Sostituzione valvolare + rivascularizzazione miocardica (CABG)	2
Altra chirurgia cardiaca (aneurisma ventricolare, pericardiectomia, ecc.)	2
Creatininemia pre-operatoria da 1.2 mg/dL a 2.1 mg/dL	2
Creatininemia pre-operatoria \geq 2.1 mg/dL	5
Range punteggio: 0-17. Un punteggio > 8 si associa ad un rischio di IRA superiore al 20%.	

Fig.16 Score clinico per la valutazione pre-operatoria del rischio di insufficienza renale acuta grave (terapia sostitutiva) post-cardiochirurgica (Cleveland Clinic Foundation, 2005)

Modificazioni della funzione renale: effetti sulla prognosi

L'IRA nei pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico è caratterizzata da una mortalità particolarmente elevata⁹⁰. La prognosi è influenzata dai fattori di comorbidità che predispongono allo sviluppo di IRA e dalle complicanze non renali legate alla presenza di "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS). In 42.773 pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico (81.5% rivascularizzazione miocardica, 18.5% sostituzione valvolare) è stata osservata un'incidenza di IRA di grado grave (terapia sostitutiva) dell'1.1% (n=460) con una mortalità del 63.7%, notevolmente maggiore di quella rilevata

nei pazienti che non avevano sviluppato IRA (4.3%)¹²⁴. L'IRA di grado grave, pertanto, tra le numerose variabili post-operatorie prese in considerazione, assumeva un significato prognostico particolarmente sfavorevole e rappresentava un fattore di rischio indipendente di mortalità a 30 giorni. L'odds ratio iniziale era pari a 39 e, pur riducendosi dopo aggiustamento per i fattori di comorbidità (OR=27), rimaneva elevato (OR=7.9) anche dopo aver tenuto conto di altre 7 complicanze post-operatorie indipendentemente associate a prognosi sfavorevole¹²⁴.

Recentemente, è stato segnalato che modificazioni di entità anche modesta della funzione renale, possono avere un impatto sulla prognosi a breve ed a lungo termine. In uno studio condotto in oltre 4.000 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, è stata valutata la mortalità a 30 giorni in relazione alla differenza (Δ Cr) tra creatininemia basale e valori massimi di creatininemia raggiunti entro 48 h dall'ingresso in UTI¹²⁵. La mortalità complessiva è stata del 5.2% e sulla base del Δ Cr sono stati individuati 4 gruppi. La minore incidenza di mortalità (2.1%) è stata riportata nei pazienti che presentavano una riduzione dei valori di creatininemia inferiore al 20% rispetto ai valori basali, mentre la mortalità più elevata (32.5%) è stata registrata nei pazienti con incremento della creatinina > 0.5 mg/dL. Un aumento più modesto della mortalità è stato riportato anche in presenza di una riduzione della creatininemia superiore al 20% o di un incremento < 0.5 mg/dL (8% e 6%, rispettivamente). Una riduzione post-operatoria dei valori di creatininemia, teoricamente inattesa, ma di riscontro non raro, è in gran parte attribuibile all'emodiluizione correlata alle procedure di circolazione extracorporea. Nei pazienti con riduzione "eccessiva" ($> 20\%$) della creatininemia l'aumento della mortalità è da considerarsi inaspettato, ma il fenomeno può essere spiegato se si considera che molti di essi presentavano valori pre-operatori più elevati ed avevano più fattori di comorbidità. Infatti, questi pazienti erano più frequentemente trattati con diuretici e richiedevano in molti casi supporto cardiocircolatorio con contropulsatore aortico e farmaci inotropi e, inoltre, avevano maggiore necessità di somministrazione di fluidi e di emotrasfusioni. Nello stesso studio¹²⁵, le alterazioni perioperatorie della creatininemia, correlate significativamente alla prognosi a 30 giorni, non sembravano avere effetto sulla prognosi a lungo termine. Una valutazione alla fine del periodo di follow-up, in media di 28 mesi, aveva evidenziato, infatti, che i pazienti in cui era stato osservato un recupero della funzione renale presentavano una prognosi a medio-lungo termine sovrapponibile a quella dei pazienti che non avevano sviluppato IRA nel post-operatorio¹²⁵. In uno studio più recente, che includeva 843 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica

concomitante o non a sostituzione valvolare, Loeff et al¹²⁶ hanno messo a confronto la mortalità intra-ospedaliera ed a lungo termine (follow-up 96 mesi) dei pazienti che avevano presentato una riduzione della funzione renale post-operatoria, definita come incremento della creatininemia $\geq 25\%$ entro 7 giorni, con la mortalità osservata in assenza di alterazioni significative della creatininemia. La riduzione post-operatoria della funzione renale comportava un aumento statisticamente significativo della mortalità intra-ospedaliera, della mortalità a lungo termine e del tempo di permanenza in UTI. All'interno del gruppo in cui si era verificata una riduzione della funzione renale, non è stata rilevata alcuna differenza di mortalità a lungo termine tra pazienti che presentavano, alla dimissione, valori di creatininemia superiori ai livelli pre-operatori e pazienti in cui era stato osservato un recupero completo della funzione renale¹²⁶.

L'IRA, oltre a rappresentare un fattore indipendente di rischio di mortalità, si associa ad un aumento dell'incidenza di complicanze gravi non renali che possono condurre all'exitus durante il decorso post-operatorio. Le infezioni sono responsabili del 40% circa dei casi di mortalità in UTI e la frequenza di infezioni, dopo intervento cardiocirurgico, è significativamente maggiore nei pazienti che presentano insufficienza renale pre-intervento o che sviluppano IRA nel post-operatorio. In un'analisi retrospettiva che includeva 24.660 pazienti cardiocirurgici, sono state valutate l'incidenza di "infezioni gravi" (polmonite, mediastinite, infezione della ferita chirurgica, sepsi o shock settico) e la mortalità intra-ospedaliera. L'incidenza complessiva di "infezioni gravi" è stata del 3.3% ed era inversamente correlata alla clearance della creatinina pre-operatoria.

L'IRA di grado grave che richiede trattamento sostitutivo nel paziente "critico" è associata ad una mortalità intra-ospedaliera del 50-80%⁹⁰. Nei pazienti con IRA post-cardiocirurgica sottoposti a terapia dialitica, la prognosi è particolarmente influenzata dal tipo di intervento, dalla funzione cardiaca pre- e post-operatoria e dal numero di organi insufficienti alla comparsa dell'IRA. In questa tipologia di paziente le terapie sostitutive renali continue (CRRT) offrono la possibilità di una rimozione graduale di liquidi e soluti, di una ottimizzazione dell'apporto nutrizionale tramite nutrizione parenterale o enterale e la potenziale rimozione di fattori miocardio-depressivi non ancora identificati. Tra i potenziali svantaggi delle metodiche continue c'è da considerare che, nel paziente cardiocirurgico, l'incidenza di complicanze emorragiche correlate all'impiego prolungato di anticoagulazione *standard* con eparina potrebbe risultare inaccettabilmente elevata. Il rischio emorragico, tuttavia,

può essere ridotto effettuando, ove possibile, il trattamento CRRT senza eparina o adottando metodiche alternative di anticoagulazione¹²⁷. A tale scopo, è importante un approccio razionale che tenga conto, prima dell'avvio del trattamento CRRT, dell'eventuale presenza di fattori di rischio di sanguinamento.

Obiettivo

Il danno renale acuto (AKI) è una complicanza significativa della sostituzione valvolare aortica chirurgica, sia in termini di mortalità ospedaliera, sia in termini di complicanze peri-operatorie. La sua incidenza ed i suoi livelli di manifestazione sono oggetto di numerosi studi, ma in pochi si analizza la correlazione con la chirurgia valvolare aortica isolata, sempre più una patologia dell'anziano. Il presente studio si prefigge lo scopo di andare a valutare l'incidenza di danno renale acuto nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica isolata ed i relativi fattori di rischio.

Materiali e metodi

Nel periodo che va da Gennaio 2012 e Dicembre 2014, sono stati eseguiti presso la S.D. Cardiocirurgia dell'AOU Pisana 965 interventi chirurgici. 235 pazienti sono stati sottoposti a intervento di chirurgia valvolare aortica; di essi 122 hanno ricevuto una sostituzione protesica isolata.

Le caratteristiche di base della popolazione dello studio sono riassunte nella Tab. 1.

L'età media dei pazienti è $74,1 \pm 7,4$ anni e il 52,5% sono donne.

Sono state prese in considerazione le caratteristiche dei pazienti (superficie corporea, indice di massa corporea), le comorbidità (diabete, ipertensione, dislipidemia, arteriopatia periferica), gli score di rischio (EUROscore e STS).

Per valutare la funzione renale pre-operatoria dei pazienti è stato calcolato il filtrato glomerulare (eGFR) tramite l'utilizzo della formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)¹²⁹.

Il valore di creatinina utilizzato è stato l'ultimo misurato prima dell'intervento chirurgico. I pazienti sono stati poi suddivisi in base al loro eGFR in 5 stadi:

- stadio 1: $eGFR > 90 \text{ mL/min/1,73}^2$;
- stadio 2: $eGFR > 60 \text{ mL/min/1,73}^2$ ma $< 89 \text{ mL/min/1,73}^2$;
- stadio 3: $eGFR > 30 \text{ mL/min/1,73}^2$ ma $< 59 \text{ mL/min/1,73}^2$;
- stadio 4: $eGFR > 15 \text{ mL/min/1,73}^2$ ma $< 29 \text{ mL/min/1,73}^2$;
- stadio 5: $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73}^2$ o dialisi.

I pazienti in stadio 5 o dialisi sono stati esclusi dallo studio.

Inoltre sono stati valutati: l'emodinamica tramite ecocardiografia e alcuni valori laboratoristici (emoglobina, ematocrito, Brain Natriuretic Peptide).

Le caratteristiche dell' intervento (Tab.2) come la tipologia di intervento e di protesi impiantata, i parametri della circolazione extracorporea (durata, temperatura, ematocrito, emoglobina, diuresi, somministrazione di fluidi o sangue, tempo di clampaggio).

I risultati (Tab.3) valutati dallo studio sono stati: lo sviluppo di AKI e la necessità di dialisi, i giorni di degenza in UTI, la necessità di trasfusioni, l'utilizzo di inotropi per il mantenimento dell'emodinamica, lo sviluppo di sepsi e di complicanze della ferita chirurgica e i valori di mioglobina plasmatica.

L'AKI è stato definito tramite i criteri AKIN (Tab.4) come:

- stadio 1: incremento della Cr $> 1,5$ ma < 2 volte o un aumento di $> 0,3$ mg/dL della creatinina pre-operatoria;
- stadio 2: incremento della Cr > 2 ma < 3 ;
- stadio 3: incremento della Cr > 3 o un aumento di > 4 mg/dL.

Inoltre sono state prese in considerazione la morbidità cardiaca definita come il verificarsi di infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca.

Le complicanze respiratorie sono state definite in termini di ventilazione meccanica per più di 48 ore e/o di necessità di tracheotomia.

Le complicanze neurologiche sono state definite sia come deficit neurologico permanente che transitorio da danno cerebrale diffuso o localizzato di qualsiasi eziologia.

La mortalità operatoria è stata definita come morte intercorsa durante il periodo di ospedalizzazione, in cui è stata eseguita l'operazione, e dopo la dimissione, ma entro 30 giorni dalla procedura chirurgica.

I pazienti sono stati successivamente suddivisi in due gruppi (AKI+ e AKI-) in base allo sviluppo di AKI post-operatoriamente, utilizzando il valore più alto di creatinina post-operatoria nelle prime 48h.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (intervallo di confidenza 95%). Le variabili categoriche sono state presentate come percentuali. Le caratteristiche pre-operatorie, intra-operatorie e post-operatorie sono state confrontate come pazienti AKI+ e AKI-, utilizzando il test t di Student per le variabili continue distribuite normalmente e il test chi-quadrato χ^2 per le variabili categoriche. Per determinare le variabili indipendenti che sono fattori di rischio per AKI è stata utilizzata la regressione logistica multivariata, considerando statisticamente significativi valori di

$p < 0.05$. L'analisi statistica è stata eseguita mediante R Project For Statistical Computing con interfaccia R Studio.

Risultati

Il danno renale acuto si è verificato nel 41,8% (51/122) dei pazienti, di cui l'11,8% (6/51) ha necessitato di dialisi. Il 67% dei pazienti AKI+ ha presentato uno stadio 1 AKIN, il 15,7% uno stadio 2 AKIN e il 17,6% uno stadio 3.

In Tab.5 è riportata l'analisi dei fattori pre-operatori.

I pazienti AKI+ presentano una maggiore incidenza di familiarità per coronaropatia (rispettivamente 47,1% contro 23,9%, $p=0,013$) e di diabete mellito (33,4% contro 17%, $p=0,05$).

Non risultano invece avere alcuna influenza statisticamente significativa i valori di creatinina preoperatoria e lo stadio di insufficienza renale cronica valutato mediante eGFR. I pazienti AKI+ presentano inoltre una maggiore incidenza di fibrillazione atriale (17,6% contro 5,6%, $p=0,057$) e un aumentato diametro dell'atrio sinistro ($44,1 \pm 12,4$ contro $40,4 \pm 5,4$, $p=0,05$).

La frazione di eiezione valutata mediante ecocardiografia negli AKI+ risulta leggermente diminuita ($54,9 \pm 8,4$ contro $56,7 \pm 8,0$, $p=0,243$).

Inoltre il valore sierico di BNP è notevolmente aumentato nei pazienti AKI+ ($450,2 \pm 580,8$ contro $259,4 \pm 345,8$, $p=0,04$).

Tra i fattori intra-operatori (Tab.6) la priorità chirurgica, così come il tempo di circolazione extracorporea e il tempo di clampaggio sono simili tra i pazienti AKI+ e AKI-.

Si riscontrano nei pazienti AKI+ dei valori minimi di emoglobina raggiunti in circolazione extracorporea più bassi rispetto agli AKI- e un'aumentata frequenza delle trasfusioni di emazie concentrate intra-operatoriamente, entrambi i dati però non risultano statisticamente significativi.

I risultati post-operatori e le complicanze sono riassunti in Tab.7.

L'insufficienza respiratoria (intesa come necessità di re-intubazione o tracheotomia) si è verificata nel 15,7% dei pazienti ($p=0,009$), la sepsi nel 13,7% ($p=0,05$).

I giorni di degenza in UTI ($4,2 \pm 5,7$ contro $2,2 \pm 1,0$, $p=0,014$), le trasfusioni di emazie ($1,6 \pm 1,6$ contro $0,8 \pm 1,2$, $p=0,002$) e la necessità di inotropi per il sostegno dell'emodinamica (43,3% contro 14%, $p=0,0007$) sono risultati tutti statisticamente significativi.

Il 21,6% dei pazienti AKI+ ha risultato avere dei valori di mioglobina post-operatori tra 2000 e 4000 ng/mL e il 3,9% superiori a 4000 ng/mL ($p=0,001$).

La mortalità a 30 giorni è stata del 9,8% nei pazienti AKI+ contro lo 0% dei pazienti AKI- ($p=0,025$).

Discussione

Il danno renale acuto risulta essere una complicanza importante della chirurgia valvolare aortica ed è stato visto che esso contribuisce all'insorgenza di severe complicanze come la durata della degenza in terapia intensiva, l'aumentato rischio di infezioni e la mortalità post-operatoria. Nonostante la chirurgia valvolare sia stato dimostrato essere un fattore di rischio indipendente per AKI con un aumento di 2,7 del rischio relativo, rispetto al bypass aorto-coronarico¹³², l'AKI in relazione alla sostituzione valvolare aortica isolata è stato scarsamente descritto in letteratura. Questa relazione però assume maggiore importanza in seguito all'avvento della TAVI e alla sua maggiore disponibilità. Infatti la TAVI stessa è strettamente associata allo sviluppo di AKI, in particolar modo alla nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questa complicanza può controindicare la TAVI nei pazienti con funzione renale borderline, per cui risulta necessario porre attenzione al rischio di AKI nella decisione tra la sostituzione valvolare aortica e la TAVI.

Nel presente studio l'AKI è stato sviluppato dal 41,8% dei pazienti e sono risultati fattori di rischio significativi il diabete mellito, la fibrillazione atriale, l'ingrandimento dell'atrio sinistro e il l'incremento del BNP. Tali fattori risultano essere in linea con quanto riscontrato in letteratura. In un lavoro pubblicato da Rossi et al¹³³ l'ingrandimento dell'atrio sinistro è correlato alle dirette conseguenze che la stenosi aortica determina sull'aumento di pressione a livello del ventricolo sinistro; questo ingrandimento è appunto il riflesso della precoce disfunzione diastolica e dell'alterata pressione di riempimento¹³³.

La fibrillazione atriale nei pazienti con stenosi aortica è associata con lo scompenso cardiaco (odds ratio=5,5), l'età maggiore di 70 anni, il BMI, il gradiente trans-valvolare come dimostrato dallo studio condotto da Banach et al¹³⁴.

Il BNP è già stato valutato come fattore di rischio per AKI da Patel et al¹³⁰. Questo studio recente, in cui è stata analizzata una popolazione di 1139 pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, dimostra un ruolo del BNP (Brain Natriuretic Peptide) nella valutazione predittiva dell'AKI. Il BNP è un biomarker di numerosi eventi clinici (angina stabile e instabile, patologie valvolari, scompenso cardiaco, chirurgia cardiaca). Lo scompenso cardiaco, in particolar modo, è una condizione altamente prevalente nei

pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca che pur contribuendo allo stress emodinamico, è spesso sottovalutata nella storia clinica, di conseguenza il BNP è stato largamente studiato nella previsione di eventi post-operatori prima di chirurgia cardiaca¹⁴²⁻¹⁵¹ e non^{152,153}, dimostrando di essere strettamente correlato a numerose complicanze post-operatorie (infarto del miocardio, aritmie, shock cardiogeno, prolungata degenza in UTI e mortalità a breve e lungo termine).

Un dato di notevole rilievo riscontrato nella valutazione dei fattori preoperatori di questo studio è che lo sviluppo di AKI non è correlato con il filtrato glomerulare pre-operatorio.

L'associazione tra le trasfusioni di emazie concentrate e lo sviluppo di AKI è stato da lungo tempo riportato in letteratura chirurgica. La necessità di trasfusioni di sangue ha una relazione multidimensionale con la funzione renale; da una parte, essa può significare che c'è stata una grande perdita di sangue e quindi un'alta probabilità di bassa portata e quindi una ridotta perfusione d'organo, che è una delle principali cause di sviluppo di AKI. Inoltre nuove evidenze cliniche e laboratoristiche suggeriscono che la conservazione delle emazie causi delle alterazioni strutturali, determinando il rilascio di molecole pro-infiammatorie e lipidi pro-coagulanti, che possono determinare un danno diretto a livello del parenchima renale^{135,136,137}.

L'aumento della mioglobina, che ha tra le principali cause l'infarto e la chirurgia stessa in particolare quella cardiaca, da lungo tempo è riconosciuta essere un'importante fattore nefrotossico endogeno¹³¹.

Un altro dato che emerge dal nostro studio è la forte associazione tra l'utilizzo di farmaci inotropi a dosi di mantenimento dell'emodinamica post-operatoria e lo sviluppo di AKI, probabilmente correlato a vasocostrizione periferica, come visto anche da un lavoro condotto su 3219 pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca da Parolari et al¹³⁵.

I pazienti AKI+ hanno avuto una più lunga degenza in terapia intensiva e una più alta incidenza di infezioni. Risultati simili sono stati ottenuti anche da altri studi^{135,138,139}.

L'AKI post-operatorio è correlato anche ad una peggiore sopravvivenza, la mortalità a 30 giorni risulta infatti colpire il 9,8% dei pazienti AKI+. In molti studi i pazienti AKI+ hanno una mortalità a 30 giorni superiore di 10 volte quella dei pazienti AKI-^{140,141}.

Limiti dello studio

Per una precisa interpretazione dei dati devono essere presi in considerazione diversi limiti dello studio. Primo, il contesto monocentrico, sebbene garanzia di un metodo uniforme di

trattamento, rispecchia strettamente l'influenza di specifici standard di pratica clinica e di una popolazione unitaria di pazienti, che possono aver portato a risultati unilaterali non facilmente trasferibili ad altre popolazioni di pazienti.

Un altro limite di questo studio è la retrospettività dell'analisi dei dati che non consente di definire una reale e certa associazione tra i fattori pre- e post-operatori che potrebbero essere associati allo sviluppo di AKI.

In ultimo la valutazione del filtrato glomerulare (eGFR) risulta essere una variabile dinamica che varia nel corso del tempo ed è associata alla presenza di comorbidità e terapie concomitanti.

Conclusioni

L'AKI, definito secondo i criteri AKIN, è una complicanza altamente prevalente e prognosticamente importante dopo chirurgia valvolare aortica, poiché anche piccole riduzioni della funzione renale possono essere associate ad un peggioramento dei risultati. In questo studio sono stati identificati molti fattori di rischio per AKI, in particolar modo livelli elevati di BNP sono risultati essere fortemente associati con un più grande rischio di sviluppo di danno renale acuto. Il BNP può per questo in futuro essere preso in considerazione per la stratificazione del rischio pre-operatorio e la discriminazione dei candidati chirurgici. Questi risultati suggeriscono la possibilità che l'utilizzo di terapie pre-operatorie atte a ridurre lo stress emodinamico, indicato dai livelli elevati di BNP, possano essere efficaci nel diminuire l'alto rischio di sviluppo di danno renale acuto.

Inoltre l'attenta valutazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di AKI può permettere di adottare misure preventive quali: l'ottimizzazione della perfusione renale, l'attento monitoraggio emodinamico, la rivalutazione della terapia nefrotossica (FANS, ACEI, sartani etc.) e l'utilizzo pertinente delle trasfusioni.

APPENDICE

Età	74,1 ± 7,4
Sesso femminile	64 (52,5%)
Superficie corporea (m ²)	1,8 ± 0,2
BMI (kg/m ²)	28,1 ± 4,3
Diabete	29 (23,8%)
Ipertensione	101 (82,8%)
Dislipidemia	62 (50,8%)
Familiarità per coronaropatia	41 (33,6%)
BPCO	17 (13,9%)
Arteriopatia periferica	31 (25,4%)
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,3
eGFR (mL/min/1,73 ²)	74,7 ± 19,1
Stadio1	24 (19,7%)
Stadio2	73 (59,8%)
Stadio3	23 (18,9%)
Stadio4	2 (1,6%)
Frazione di eiezione (%)	55,9 ± 8,2
Ritmo sinusale (RS)	107 (87,7%)
Fibrillazione atriale (FA)	13 (10,7%)
Pacemaker (PM)	2 (1,6%)
PAPs (mmHg)	34,1 ± 7,6
Emoglobina (g/dL)	12,5 ± 1,8
Ematocrito (%)	38,3 ± 4,8
BNP (ng/mL)	339,2 ± 466,4

Tab.1 Caratteristiche pre-operatorie

Emergenza	10 (8,2%)
Reinterventi	5 (4,1%)
Tipologia di protesi	
Freedom Solo	13 (10,6%)
Enable	4 (3,3%)
Magna Ease	36 (29,5%)
Mitroflow	45 (36,9%)
Mosaic	12 (9,8%)
Sorin Bicarbon Slimline	3 (2,4%)
St. Jude	9 (7,4%)
Tempo di CEC (min)	86,8 ± 26,7
Tempo di clampaggio aortico (min)	66,7 ± 20,5
Temperatura CEC (C°)	32,6 ± 0,9
Emoglobina minimo CEC (g/dL)	7,7 ± 1,1
Ematrocrito minimo CEC (%)	22,2 ± 3,3

Tab.2 Caratteristiche intra-operatorie

Trasfusione emazie concentrate (n° unità)	1,2 ± 1,4
Inotropi	32 (26,2%)
Revisione emostasi	4 (3,3%)
Insufficienza respiratoria	9 (7,4%)
Eventi cardiaci	84 (6%)
Eventi neurologici	5 (4,1%)
Infezioni	9 (7,4%)
Complicanze ferita sternale	6 (4,9%)
Picco Creatinina (mg/dL)	1,4 ± 0,6
AKI	51 (41,8%)
Dialisi	6 (9,8%)
Fibrillazione Atriale	66 (54,1%)
Permanenza in terapia intensiva (giorni)	3,0 ± 3,9
Mortalità ospedaliera	5 (4,1%)

Tab.3 Risultati post-operatori e complicanze

Stadio	Creatinina sierica	Diuresi
1	Incremento da 1,5 a 1,9 volte il valore basale o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$)	$<0,5$ ml/Kg/h da 6 a 12 h
2	Incremento da 2,0 a 2,9 volte il valore basale	$<0,5$ ml/Kg/h per ≥ 12 h
3	Incremento di 3 volte il valore basale o $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$) o inizio RRT o in pazienti con età <18 anni diminuzione del eGFR <35 ml/min per $1,73\text{ m}^2$	$<0,3$ ml/Kg/h per ≥ 24 h o anuria per ≥ 12 h

Tab.4 *Classificazione AKIN*

	AKI-	AKI+	p-Value
Età	73,8 ± 7,3	74,5 ± 7,6	0,632
Sesso femminile	39 (54,9%)	25 (49,0%)	0,645
BMI	27,9 ± 3,5	28,4 ± 5,2	0,600
Familiarità per coronaropatia	17 (23,9%)	24 (47,1%)	0,013
Diabete mellito	12 (17%)	17 (33,4%)	0,05
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,2	0,781
eGFR (mL/min/1,73 ²)	75,6 ± 19,9	73,4 ± 18,2	0,537
Stadio eGFR			0,227
1	13 (18,3%)	11 (21,6%)	
2	46 (64,8%)	27 (52,9%)	
3	10 (14,1%)	13 (25,5%)	
4	2 (2,8%)	0 (0,0%)	
Frazione eiezione (%)	56,7 ± 8,0	54,9 ± 8,4	0,243
Ritmo			0,057
RS (ritmo sinusale)	65 (91,5%)	42 (82,4%)	
FA (fibrillazione atriale)	4 (5,6%)	9 (17,6%)	
PM (pacemaker)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	
Diametro atrio sinistro	40,4 ± 5,4	44,1 ± 12,4	0,053
BNP (ng/mL)	259,4 ± 345,8	450,2 ± 580,8	0,040

Tab.5 Analisi fattori pre-operatori

	AKI-	AKI+	p-Value
Priorità intervento			0,831
elezione	66 (93,0%)	46 (90,2%)	
emergenza	5 (7,0%)	5 (9,8%)	
Tempo di circolazione extracorporea (min)	85,4 ± 21,1	88,8 ± 33,1	0,520
Tempo di clampaggio (min)	66,8 ± 18,1	66,5 ± 23,7	0,949
Emoglobina minima CEC (g/dL)	7,8 ± 1,2	7,5 ± 1,0	0,189
Temperatura minima CEC (C°)	32,6 ± 0,9	32,4 ± 1,0	0,273
Trasfusione di emazie concentrate CEC	12 (28,9%)	15 (29,4%)	0,15

Tab.6 Analisi Fattori intra-operatori

	AKI-	AKI+	p-Value
AKI			
Stadio1	0 (0,0%)	34 (66,7%)	
Stadio2	0 (0,0%)	8 (15,7%)	
Stadio3	0 (0,0%)	9 (17,6%)	
Creatinina di picco post-operatoria (mg/dL)	1,0 \pm 0,3	1,8 \pm 0,7	
Dialisi	0 (0,0%)	6 (11,8%)	0,011
Eventi neurologici	2 (2,8%)	3 (5,9%)	0,704
Eventi cardiovascolari	0 (0,0%)	2 (3,9%)	0,337
Insufficienza respiratoria	1 (1,4%)	8 (15,7%)	0,009
Complicanze ferita sternale	1 (1,4%)	5 (9,8%)	0,091
Sepsi	2 (2,8%)	7 (13,7%)	0,05
Revisione emostasi	1 (1,4%)	3 (5,9%)	0,393
Trasfusione emazie concentrate (n° unità)	0,8 \pm 1,2	1,6 \pm 1,6	0,002
Giorni UTI	2,2 \pm 1,0	4,2 \pm 5,7	0,014
Inotropi	10 (14%)	22 (43,3%)	0,0007
Ritmo dimissione			0,004
RS	60 (84,5%)	35 (68,6%)	
FA	7 (9,9%)	11 (21,6%)	
PM	4 (5,6%)	0 (0,0%)	
Mioglobina (ng/mL)			0,001
<2000	69 (97,2%)	38 (74,5%)	
>2000 e <4000	1 (1,4%)	11 (21,6%)	
>4000	1 (1,4%)	2 (3,9%)	
Mortalità ospedaliera	0 (0,0%)	5 (9,8%)	0,025

Tab.7 Analisi fattori post-operatori

BIBLIOGRAFIA

1. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2004;25(6):514-522.
2. Ortlepp JR, Pillich M, Schmitz F, et al. Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of male patients with severe calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(4):502-508.
3. Strintzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors. Results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J*. 2009;30(16):2044-2053.
4. Novaro GM, Katz R, Aviles, RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1992-1998.
5. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2345-2347.
6. Otto CM, Lind BK, Kitzman DM, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1993;341:142-147.
7. Agmon Y, Khandheria B, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):827-834.
8. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):169-175.
9. Agmon Y, Khandheria B, Jamil TA, et al. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis. Insights from the Olmstead County (Minnesota) population. *Atherosclerosis*. 2004;174:337-342.
10. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270-274.
11. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1226-33.
12. Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2002;106:900-904.
13. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation*. 2000;102(19 suppl 3):III35-III39.

14. Gurvitz M, Chang RK, Drant S, et al. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 2004;94(10):1337-1340.
15. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):712-716.
16. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart.* 1999;82(1):19-22.
17. Laskey WK, Kussmaul WJ, Noordergraaf A. Valvular and systemic arterial hemodynamics in aortic valve stenosis. A model-based approach. *Circulation.* 1995;92(6):1473-1478.
18. Aurigemma GP. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress and systolic function. In: Otto CM, eds. *Valvular Heart Disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders;2002:65-88.
19. Douglas PS, Otto CM, Mickel MC, et al. Gender differences in left ventricle geometry and function in patients undergoing balloon dilatation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Br Heart J.* 1995;73(6):548-554.
20. Lange RA, Hillis LD. Dobutamine stress echocardiography in patients with low-gradient aortic stenosis. *Circulation.* 2006;113(14):1718-1720.
21. Grayburn PA. Assessment of low-gradient aortic stenosis with dobutamine. *Circulation.* 2006;113(5):604-606.
22. Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions. *Circulation*; 2013;128:1729–1732.
23. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:545-550.
24. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611-617.
25. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2000;85:204-208.
26. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95(9):2262-2270.
27. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111(24):3290-3295.
28. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J.* 2004;25(3):199-205.
29. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1988;9(suppl E):57-64.

30. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):885-892.
31. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2-isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(suppl 1):S23-S42.
32. Kvidal P, Berström R, Hörte LG, et al. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):747-756.
33. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation*. 1990;82(2 pt 2):124-139.
34. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol*. 1998;81(3):358-362.
35. Brogan WC 3rd, Grayburn PA, Lange RA, et al. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(7):1657-1660.
36. Pereira JJ, Lauer M, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1356-1363.
37. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicentre study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108(3):319-324.
38. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicentre TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 suppl):S234-S242.
39. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856-2864.
40. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108: 319-24.
41. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887-95.
42. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865-73.

43. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1466-72.
44. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29:1043-8.
45. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-70.
46. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611-7.
47. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290-5.
48. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151-6.
49. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:308-15.
50. Kang DH, Park SJ, Rim JH, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:1502-9.
51. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2251-60.
52. Rafique AM, Biner S, Ray I, et al. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972-7.
53. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005;26:1309-13.
54. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-8.
55. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010;105:383-8.
56. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, et al. Prognostic importance of quantitative exercise: Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005;112(9 Suppl): I377-82.
57. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390-7.

58. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, et al. Prognostic value of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011;97:301-7.
59. Woo YJ, Seeburger J, Mohr FW. Minimally invasive valve surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:289-98.
60. Edmunds Jr LH. Evolution of prosthetic heart valves. *Am Heart J* 2001;141(5):849-55.
61. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J* 2008;29:1463-70.
62. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180-7.
63. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
64. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306-14.
65. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
66. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
67. Vahanian A, Iung B, Pierard L, et al. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd Edition. Malden/Oxford/Victoria: Blackwell Publishing Ltd, 2009:625-70.
68. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Fourth EACTS adult cardiac surgical database report 2010. Henley-on-Thames, UK Dendrite Clinical Systems Ltd; ISBN 9781- 9039-682-60.
69. The Society of Thoracic Surgeons. Adult cardiac surgery database, executive summary, 10 years STS report.
<http://www.sts.org/sites/default/files/documents/pdf/ndb2010/1stHarvestExecutiveSummary%5B1%5D.pdf>.

70. Bridgewater B, Keogh B, Kinsman R, Walton P. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland, 6th national adult cardiac surgical database report; demonstrating quality, 2008. Henley-on-Thames, UK: Dendrite Clinical Systems Ltd; ISBN 1-903968- 23-2, published July 2009. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al. Cardiac surgery in Germany during 2009. A re- port on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:379-86.
71. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:74-80.
72. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90.
73. El Bardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:328-35.
74. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, et al. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:191-6.
75. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
76. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714-20.
77. Van Geldorp MW, van Gameren M, Kappetein AP, et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:953-7.
78. Tissot CM, Attias D, Himbert D, et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* 2011;7:49-56.
79. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363: 1597-607.
80. Thomas M, Schymik G, Walther Th, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62-9.
81. Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve Revalving System: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1- year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008;4:242-9.

82. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;124:425-33.
83. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32:198-204.
84. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32:191-7.
85. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299-308.
86. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1080-90.
87. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, et al. Two-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1650-7.
88. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, et al. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010; 122:1319-27.
89. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32:205-17.
90. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
91. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Nov;16(11):3365-70.
92. Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care (London, England)* 2006;10(3):R73.
93. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004;15(6):1597-605.

94. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI et al. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275(19):1489-94.
95. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical care medicine* 2006;34(7):1913-7.
96. Hoste EA, Kellum JA Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contributions to nephrology* 2004;144:1-11.
97. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
98. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R et al. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006;48(5):695-705.
99. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Critical care medicine* 2007;35(6):1592-8.
100. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* 2004;8(4):R204-12.
101. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2007;11(2):R31.
102. Bagshaw SM, George C, Dinu I et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23(4):1203-10.
103. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C et al. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What's the purpose? *Critical care medicine* 2007;35(8):1983-4.
104. Ricci Z, Cruz D, Ronco C et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney international* 2008;73(5):538-46.
105. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Critical care medicine* 2009;37(9):2552-8.
106. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive care medicine* 2009;35(10):1692-702.
107. Ostermann M, Chang RW Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine* 2007;35(8):1837-43; quiz 1852.

108. Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2007;18(4):1292-8.
109. Ronco C, Levin A, Warnock DG et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. *The International journal of artificial organs* 2007;30(5):373-6.
110. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158- 62.
111. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 18: 878-84.
112. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-9.
113. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1829-35.
114. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 493-8.
115. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non dialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2020-5.
116. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 906-12.
117. Mishra J, Tarabishi R, Mitsnefes MM, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
118. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96 (9 suppl): II-194-9.
119. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50.
120. Mason J, Welsch J, Torhorst J. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int* 1987; 31: 65-71.
121. Hellberg PO, Bayati A, Kallskog O, Wolgast M. Red cell trapping after ischemia and long-term kidney damage. Influence of hematocrit. *Kidney Int* 1990; 37: 1240-7.

122. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.
123. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162-8.
124. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-8.
125. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
126. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200.
127. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003; 16: 566-71.
128. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, et al. Acute kidney injury following surgical aortic valve replacement. *J Card Surg* 2015;30:631-639.
129. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941-51.
130. Patel UD, Garg AX, Krumholz HM, et al. Preoperative serum brain natriuretic peptide and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Circulation* 2012;125:1347–1355.
131. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-11629.
132. Grayson AD, Khater M, Jackson M, et al. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6):1829-1835.
133. Rossi A, Tomaino M, Golia G, et al. Usefulness of Left Atrial Size in Predicting Postoperative Symptomatic Improvement in Patients With Aortic Stenosis. *The American journal of cardiology*, 2000, 86.5: 567-570.
134. Banach M, Goch A, Mistral M, et al. Predictors of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;134:1569-1576.
135. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *The Annals of thoracic surgery* 2012;93(2):584-591.

136. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119(4): 495-502.
137. Murashita T, Greason KL, Suri RM, et al. Aortic valve replacement for severe aortic valve stenosis in the nonagenarian patient. *The Annals of thoracic surgery* 2014;98(5):1593-1597.
138. Brown JR, Jeremiah R, Coca SG, et al. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 2010;90.4: 1142-1148.
139. D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, et al. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congestive heart failure*, 2010;16.s1: S32-S36.
140. Englberger L, Suri RM, Li Z, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15(1), R16.
141. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;145(1):6-23.
142. Attaran S, Sherwood R, Desai J, et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:662–666.
143. Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaes- thesiol Scand.* 2008;52:182–187.
144. Nozohoor S, Nilsson J, Algotsson L, Sjogren J. Postoperative increase in B-type natriuretic peptide levels predicts adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:469–475.
145. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg.* 2004;98:11–19.
146. Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, et al. N-terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:147–150.
147. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2009;103: 647– 653.
148. Fellahi JL, Daccache G, Rubes D, et al. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European system for cardiac operative risk evaluation after cardiac surgery? *J Cardio- thorac Vasc Anesth.* 2011;25:256–262.
149. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43: 1873–1879.

150. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, et al. Increased plasma levels of pro-brain natriuretic peptide in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Intensive Care Med.* 2004;30:1799–1806.
151. Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med.* 2006;34:995–1000.
152. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009;111:311–319.
153. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1599–1606.